

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CellCept 250 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 250 mg Mycophenolatmofetil.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln (Kapseln)

Blau-braune längliche Kapseln, die in schwarzer Farbe auf dem Kapseloberteil den Aufdruck „CellCept 250“ und auf dem Kapselunterteil den Aufdruck „Roche“ tragen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

CellCept 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 soll von entsprechend qualifizierten Transplantationsspezialisten eingeleitet und fortgeführt werden.

#### Dosierung

#### Anwendung bei Nierentransplantation

##### *Erwachsene*

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

##### *Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren*

Die empfohlene Dosis Mycophenolatmofetil beträgt 600 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich oral verabreicht (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 2 g). Die Kapseln sollten nur Patienten mit einer Körperoberfläche von mindestens 1,25 m<sup>2</sup> verordnet werden. Patienten mit einer Körperoberfläche von 1,25 m<sup>2</sup> bis 1,5 m<sup>2</sup> können Mycophenolatmofetil-Kapseln in einer Dosis von zweimal täglich 750 mg (Tagesdosis: 1,5 g) verordnet bekommen. Patienten mit einer Körperoberfläche von mehr als 1,5 m<sup>2</sup> können Mycophenolatmofetil-Kapseln in einer Dosis von zweimal täglich 1 g verordnet bekommen (Tagesdosis: 2 g). 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 unter 2 Jahren 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 Behandlung sollte innerhalb von 5 Tagen nach der Transplantation eingeleitet werden. Die empfohlene Dosis für Herztransplantationspatienten beträgt zweimal täglich 1,5 g (Tagesdosis: 3 g).

#### *Kinder und Jugendliche*

Zu pädiatrischen Herztransplantationspatienten liegen keine Daten vor.

### Anwendung bei Lebertransplantation

#### *Erwachsene*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Zu pädiatrischen Lebertransplantationspatienten liegen keine Daten vor.

### Anwendung bei besonderen Patientengruppen

#### *Ältere Menschen*

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

#### *Niereninsuffizienz*

Bei Nierentransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sind außerhalb der unmittelbaren postoperativen Periode Dosen von mehr als 1 g zweimal täglich zu vermeiden. Diese Patienten sollen zudem sorgfältig überwacht werden. Bei Patienten mit verzögertem Funktionseintritt des Nierentransplantats nach der Operation ist keine Anpassung der Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). 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 Transplantatabstoßung führt nicht zu einer Änderung der Pharmakokinetik von MPA; eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Anwendung von CellCept ist nicht erforderlich. Es liegt kein Grund für eine Dosisanpassung von CellCept nach Herztransplantatabstoßung vor. Pharmakokinetische Daten bei Lebertransplantatabstoßung liegen nicht vor.

#### *Kinder und Jugendliche*

Es liegen keine Daten zur Behandlung einer ersten oder refraktären Abstoßungsreaktion bei pädiatrischen Transplantationspatienten vor.

## Art der Anwendung

### Zum Einnehmen

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

- CellCept darf bei Patienten, die überempfindlich gegen Mycophenolatmofetil, Mycophenolsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile sind, nicht angewendet werden. Überempfindlichkeitsreaktionen gegen CellCept wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).
- CellCept darf bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode verwenden, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).
- Eine CellCept Behandlung darf bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne Vorlage eines Schwangerschaftstestergebnisses nicht begonnen werden, um eine unbeabsichtigte Anwendung während der Schwangerschaft auszuschließen (siehe Abschnitt 4.6).
- CellCept darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn keine geeignete alternative Behandlung zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 4.6).
- CellCept 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 CellCept, 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 CellCept, 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 Leukoenzephalopathie [PML]) ein. Fälle von Hepatitis durch Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Reaktivierung sind bei Virusträgern unter Anwendung von Immunsuppressiva berichtet worden. Diese Infektionen sind häufig mit einer hohen immunsuppressiven Gesamtbelastung verbunden und können zu einer schwerwiegenden oder tödlichen Erkrankung führen, die Ärzte bei immunsupprimierten Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder neurologischen Symptomen differentialdiagnostisch in Betracht ziehen müssen. Mycophenolsäure hat eine zytostatische Wirkung auf B- und T-Lymphozyten, daher kann COVID-19 mit höheren Schweregraden auftreten, und geeignete klinische Maßnahmen sind in Betracht zu ziehen.

Bei Patienten, die CellCept in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, ist über Hypogammaglobulinämie in Verbindung mit wiederkehrenden Infektionen berichtet worden. In

einigen dieser Fälle führte die Umstellung von CellCept auf ein alternatives Immunsuppressivum zu einer Normalisierung der Serum-IgG-Werte. Bei Patienten mit wiederkehrenden Infektionen, die mit CellCept 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 CellCept in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, sind Fälle von Bronchiektasie berichtet worden. In einigen dieser Fälle führte die Umstellung von CellCept 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 mit CellCept behandelt werden, sind bezüglich des Auftretens einer Neutropenie zu überwachen, die auf CellCept selbst, auf die Begleitmedikation, virale Infektionen oder eine Kombination dieser Ursachen zurückzuführen sein kann. Bei Patienten, die mit CellCept behandelt werden, soll ein komplettes Blutbild während des ersten Monats der Behandlung wöchentlich, während des zweiten und dritten Monats der Behandlung zweimal pro Monat und dann monatlich für die restlichen 9 Monate des ersten Behandlungsjahres erhoben werden. Wenn sich eine Neutropenie entwickelt (absolute Neutrophilen-Zahl  $< 1,3 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ ), könnte es angebracht sein, die Behandlung abubrechen oder zu unterbrechen.

Fälle von Erythroblastopenien (pure red cell aplasia [PRCA]) wurden bei Patienten, die mit CellCept 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 CellCept reversibel sein. Bei Transplantationspatienten sollte eine Änderung der Behandlung mit CellCept nur unter geeigneter Kontrolle vorgenommen werden, um das Risiko einer Abstoßungsreaktion so gering wie möglich zu halten (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

### Verdauungstrakt

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

CellCept 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 nicht angewandt 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 CellCept 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, zusätzliche Gabe oder Absetzen eines wechselwirkenden Arzneimittels).

Es wird empfohlen, CellCept 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 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 % bis 49 %) und kongenitale Missbildungen (geschätzte Rate 23 % bis 27 %) sind nach MMF-Exposition in der Schwangerschaft berichtet worden. Daher ist CellCept 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 CellCept 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 CellCept 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 soll 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 mit Mycophenolat keinen Samen spenden.

## Natriumgehalt

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Aciclovir

Im Vergleich zur alleinigen Gabe von Aciclovir wurden höhere Plasmakonzentrationen von Aciclovir beobachtet, wenn Mycophenolatmofetil 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 dessen 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 CellCept 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 CellCept und Protonenpumpeninhibitoren und Patienten, die mit CellCept 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 CellCept mit Magnesium- und Aluminiumhydroxid weitaus geringer war als bei gleichzeitiger Anwendung von CellCept mit Protonenpumpeninhibitoren.

### Arzneimittel, die den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen (z. B. Colestyramin, Ciclosporin A, Antibiotika)

Vorsicht ist aufgrund ihres Potenzials, die Wirksamkeit von CellCept zu reduzieren, bei Arzneimitteln geboten, die den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen.

### 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 CellCept zu reduzieren, ist bei gleichzeitiger Anwendung Vorsicht geboten.

#### 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 CsA abgebrochen wird. CsA beeinflusst den enterohepatischen Kreislauf von MPA, was bei Nierentransplantationspatienten, die mit CellCept und CsA behandelt werden, im Vergleich zu Patienten, die Sirolimus oder Belatacept und vergleichbare Dosen von CellCept 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  $\beta$ -Glucuronidase-bildende Bakterien im Darm eliminieren (z. B. Antibiotika aus den Klassen der Aminoglykoside, Cephalosporine, Fluorchinolone und Penicilline), können den enterohepatischen Kreislauf von MPAG/MPA beeinflussen und dadurch die systemische MPA-Exposition verringern. Zu folgenden Antibiotika liegen Informationen vor:

#### Ciprofloxacin oder Amoxicillin plus Clavulansäure

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

#### Isavuconazol

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

#### Telmisartan

Die gleichzeitige Anwendung von Telmisartan und CellCept führte zu einer Verringerung der MPA-Konzentrationen von ungefähr 30 %. Telmisartan beeinflusst die Ausscheidung von MPA durch eine Verstärkung der PPAR-Gamma-Expression (Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren Gamma), was wiederum zu einer verstärkten Uridindiphosphat-Glucuronyltransferase Isoform 1A9(UGT1A9)-Expression und -Aktivität führt. Bei einem Vergleich der Transplantatabstoßungsraten, Transplantatverlusten oder Nebenwirkungsprofilen zwischen CellCept 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 CellCept (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 CellCept nicht erforderlich. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, denen CellCept und Ganciclovir oder dessen Prodrugs, z. B. Valganciclovir, gleichzeitig verabreicht werden, sind die Dosierungsempfehlungen für Ganciclovir zu beachten und die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden.

#### Orale Kontrazeptiva

Die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva wurden durch gleichzeitige Verabreichung von CellCept nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß beeinflusst (siehe auch Abschnitt 5.2).

#### Rifampicin

Bei Patienten, die kein Ciclosporin einnehmen, führte die gleichzeitige Anwendung von CellCept und Rifampicin zu einem Abfall der MPA-Exposition ( $AUC_{0-12h}$ ) um 18 % bis 70 %. Es wird empfohlen, die MPA-Exposition zu überwachen und die Dosis von CellCept entsprechend anzupassen, um die klinische Wirksamkeit aufrechtzuerhalten, wenn gleichzeitig Rifampicin verabreicht wird.

#### Sevelamer

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

#### Tacrolimus

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

#### Lebendimpfstoffe

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

#### 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 CellCept 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

CellCept 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 CellCept Behandlung müssen Frauen im gebärfähigen Alter zwei negative Serum- oder Urin-Schwangerschaftstests mit einer Sensitivität von mindestens 25 mIE/ml vorweisen, um eine unbeabsichtigte Exposition eines Embryos gegenüber Mycophenolat auszuschließen. Es wird empfohlen, 8 – 10 Tage nach dem ersten Test den zweiten Test durchzuführen. Wenn es bei Transplantaten verstorbener Spender nicht möglich ist, zwei Tests im Abstand von 8 – 10 Tagen vor Behandlungsbeginn durchzuführen (aufgrund der zeitlich nicht planbaren Verfügbarkeit eines Transplantats), muss ein Schwangerschaftstest unmittelbar vor Behandlungsbeginn und ein weiterer Test 8 – 10 Tage danach durchgeführt werden. Schwangerschaftstests sollen wiederholt werden, falls klinisch indiziert (z. B. nachdem eine Verhütungslücke berichtet wurde). Die Ergebnisse aller Schwangerschaftstests 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 CellCept in Kombination mit anderen Immunsuppressiva während der Schwangerschaft behandelten Patienten, über angeborene Missbildungen, einschließlich multipler Missbildungen, berichtet. Die folgenden Missbildungen wurden am häufigsten berichtet:

- Missbildungen der Ohren (z. B. anormal geformtes oder fehlendes Außenohr), Atresie des äußeren Gehörgangs (Mittelohr);

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

Zusätzlich gab es einzelne Berichte über folgende Missbildungen:

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

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

### Stillzeit

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

### Männer

Die begrenzten verfügbaren klinischen Daten deuten nicht darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für Missbildungen oder Fehlgeburten infolge einer Mycophenolatmofetil-Exposition des Vaters besteht. MPA ist ein stark wirksames Teratogen. Es ist nicht bekannt, ob MPA in den Samen gelangt.

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

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

### Fertilität

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

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

CellCept hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

CellCept kann Somnolenz, Verwirrung, Benommenheit, Tremor oder Hypotonie verursachen. Deswegen werden Patienten darauf hingewiesen, vorsichtig zu sein, wenn sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

##### Tabelle der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrung nach Markteinführung sind in Tabelle 1 nach MedDRA Systemorganklasse und dazugehörigen Häufigkeitskategorien aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrundegelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), sehr selten ( $< 1/10\,000$ ). Aufgrund der beobachteten großen Unterschiede in der Häufigkeit bestimmter Nebenwirkungen in den unterschiedlichen Transplantationsindikationen ist die Häufigkeit für Patienten mit Nieren-, Leber- und Herztransplantation separat aufgeführt.

**Tabelle 1: Nebenwirkungen**

Nebenwirkung (MedDRA) Systemorganklasse	Nierentransplantation	Lebertransplantation	Herztransplantation
	Häufigkeit	Häufigkeit	Häufigkeit
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			
Bakterielle Infektionen	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Pilzinfektionen	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Durch Protozoen verursachte Infektionen	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Virale Infektionen	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>			
Benigne Neoplasie der Haut	Häufig	Häufig	Häufig
Lymphom	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Lymphoproliferative Erkrankung	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Neoplasie	Häufig	Häufig	Häufig
Hautkrebs	Häufig	Gelegentlich	Häufig

<b>Nebenwirkung (MedDRA) Systemorganklasse</b>	<b>Nierentransplantation</b>	<b>Lebertransplantation</b>	<b>Herztransplantation</b>
	Häufigkeit	Häufigkeit	Häufigkeit
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			
Anämie	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Erythroblastopenie	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Knochenmarkinsuffizienz	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Ekchymose	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Leukozytose	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Leukopenie	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Panzytopenie	Häufig	Häufig	Gelegentlich
Pseudolymphom	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
Thrombozytopenie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			
Azidose	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Hypercholesterinämie	Sehr häufig	Häufig	Sehr häufig
Hyperglykämie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hyperkaliämie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hyperlipidämie	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Hypokalziämie	Häufig	Sehr häufig	Häufig
Hypokaliämie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypomagnesiämie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypophosphatämie	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Hyperurikämie	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Gicht	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Gewichtsverlust	Häufig	Häufig	Häufig
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>			
Verwirrung	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Depression	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Schlaflosigkeit	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Erregung	Gelegentlich	Häufig	Sehr häufig
Angst	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Abnormes Denken	Gelegentlich	Häufig	Häufig
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			
Benommenheit	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Kopfschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypertonie	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Parästhesie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Somnolenz	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Tremor	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Konvulsion	Häufig	Häufig	Häufig
Dysgeusie	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig

<b>Nebenwirkung (MedDRA) Systemorganklasse</b>	<b>Nierentransplantation</b>	<b>Lebertransplantation</b>	<b>Herztransplantation</b>
	Häufigkeit	Häufigkeit	Häufigkeit
<b>Herzerkrankungen</b>			
Tachykardie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
<b>Gefäßerkrankungen</b>			
Hypertonie	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypotonie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Lymphozele	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Venenthrombose	Häufig	Häufig	Häufig
Vasodilatation	Häufig	Häufig	Sehr häufig
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			
Bronchiektase	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Husten	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Dyspnoe	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Interstitielle Lungenerkrankung	Gelegentlich	Sehr selten	Sehr selten
Pleuraerguss	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Lungenfibrose	Sehr selten	Gelegentlich	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>			
Aufgeblähter Bauch	Häufig	Sehr häufig	Häufig
Bauchschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Kolitis	Häufig	Häufig	Häufig
Verstopfung	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Verminderter Appetit	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Diarrhö	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Dyspepsie	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Ösophagitis	Häufig	Häufig	Häufig
Aufstoßen	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
Flatulenz	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Gastritis	Häufig	Häufig	Häufig
Gastrointestinale Blutung	Häufig	Häufig	Häufig
Gastrointestinales Geschwür	Häufig	Häufig	Häufig
Zahnfleischhyperplasie	Häufig	Häufig	Häufig
Ileus	Häufig	Häufig	Häufig
Geschwürbildung im Mund	Häufig	Häufig	Häufig
Übelkeit	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Pankreatitis	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich
Stomatitis	Häufig	Häufig	Häufig
Erbrechen	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig

<b>Nebenwirkung (MedDRA) Systemorganklasse</b>	<b>Nierentransplantation</b>	<b>Lebertransplantation</b>	<b>Herztransplantation</b>
	Häufigkeit	Häufigkeit	Häufigkeit
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			
Überempfindlichkeit	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Hypogammaglobulinämie	Gelegentlich	Sehr selten	Sehr selten
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			
Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut	Häufig	Häufig	Häufig
Erhöhter Laktat-Dehydrogenase-Wert im Blut	Häufig	Gelegentlich	Sehr häufig
Erhöhter Leberenzymwert	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hepatitis	Häufig	Sehr häufig	Gelegentlich
Hyperbilirubinämie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Ikterus	Gelegentlich	Häufig	Häufig
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>			
Akne	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Alopezie	Häufig	Häufig	Häufig
Exanthem	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypertrophie der Haut	Häufig	Häufig	Sehr häufig
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>			
Arthralgie	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Muskelschwäche	Häufig	Häufig	Sehr häufig
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			
Erhöhter Kreatininwert im Blut	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Erhöhter Blut-Harnstoff-Wert	Gelegentlich	Sehr häufig	Sehr häufig
Hämaturie	Sehr häufig	Häufig	Häufig
Niereninsuffizienz	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig

<b>Nebenwirkung (MedDRA) Systemorganklasse</b>	<b>Nierentransplantation</b>	<b>Lebertransplantation</b>	<b>Herztransplantation</b>
	Häufigkeit	Häufigkeit	Häufigkeit
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			
Asthenie	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Schüttelfrost	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Ödem	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hernie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Unwohlsein	Häufig	Häufig	Häufig
Schmerzen	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Fieber	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
<i>De-novo-Purinsynthesehemmer assoziiertes akutes inflammatorisches Syndrom (de novo purine synthesis inhibitors associated acute inflammatory syndrome)</i>	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Malignome

Patienten, die unter Behandlung mit Immunsuppressiva stehen und hierzu eine Kombination von Arzneimitteln, einschließlich CellCept, erhalten, sind einem erhöhten Risiko von Lymphomen und anderen Malignomen, insbesondere der Haut, ausgesetzt (siehe Abschnitt 4.4).

Sicherheitsdaten über 3 Jahre ergaben bei Nieren- und Herztransplantationspatienten im Vergleich zu den 1-Jahresdaten keine unerwarteten Veränderungen bei der Malignominzidenz.

Lebertransplantationspatienten wurden mindestens 1 Jahr, aber weniger als 3 Jahre nachbeobachtet.

##### Infektionen

Alle mit Immunsuppressiva behandelten Patienten sind einem erhöhten Risiko für bakterielle, virale und Pilz-Infektionen ausgesetzt (davon können einige einen tödlichen Ausgang haben), einschließlich Infektionen, die durch opportunistische Erreger und latente virale Reaktivierung verursacht werden.

Das Risiko steigt mit der Gesamtbelastung durch immunsuppressive Medikationen (siehe Abschnitt 4.4). Die schwerwiegendsten Infektionen waren Sepsis, Peritonitis, Meningitis, Endokarditis, Tuberkulose und atypische mykobakterielle Infektion.

Die häufigsten opportunistischen Infektionen bei Patienten, die CellCept (2 g oder 3 g täglich) zusammen mit anderen immunsuppressiven Substanzen in kontrollierten klinischen Studien mit Nieren-, Herz- und Lebertransplantationspatienten, die mindestens 1 Jahr nachbeobachtet wurden, erhielten, waren mukokutane Candidose, CMV-Virämie/Syndrom und Herpes simplex. Der Anteil der Patienten mit CMV-Virämie/Syndrom betrug 13,5 %. Fälle von BK-Virus-Nephropathie sowie mit dem JC-Virus verbundener progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) wurden bei Patienten berichtet, die mit Immunsuppressiva einschließlich CellCept behandelt wurden.



### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Zytopenien, einschließlich Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie und Panzytopenie sind bekannte Risiken, die mit Mycophenolatmofetil in Verbindung stehen und zum Auftreten von Infektionen und Blutungen führen oder dazu beitragen können (siehe Abschnitt 4.4). Agranulozytose und Neutropenie wurden berichtet. Deswegen wird eine regelmäßige Überwachung der mit CellCept behandelten Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Bei mit CellCept behandelten Patienten gab es Berichte von aplastischer Anämie und Knochenmarkinsuffizienz, davon einige mit tödlichem Ausgang.

Fälle von Erythroblastopenien (pure red cell aplasia [PRCA]) wurden bei Patienten, die mit CellCept behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Einzelfälle abnormaler Morphologie neutrophiler Granulozyten, wie die erworbene Pelger-Huët-Anomalie, wurden bei Patienten, die mit CellCept behandelt wurden, beobachtet. Diese Veränderungen sind nicht mit einer Funktionseinschränkung der neutrophilen Granulozyten verbunden. Diese Veränderungen können bei Blutuntersuchungen eine „Linksverschiebung“ bei der Reifung der neutrophilen Granulozyten vermuten lassen, die bei immunsupprimierten Patienten, wie Patienten, die CellCept erhalten, versehentlich als Infektion interpretiert werden kann.

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Die schwerwiegendsten gastrointestinalen Erkrankungen waren Geschwüre und Blutungen. Hierbei handelt es sich um bekannte mit Mycophenolatmofetil in Verbindung stehende Risiken. Geschwüre an Mund, Ösophagus, Duodenum und Darm, die oft mit Blutungen als Komplikation verbunden sind, genauso wie Hämatemese, Melaena und hämorrhagische Formen von Gastritis und Kolitis wurden während der klinischen Zulassungsstudien häufig berichtet. Die häufigsten gastrointestinalen Beschwerden waren jedoch Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Endoskopische Untersuchungen von Patienten mit Diarrhö, die mit der Anwendung von CellCept in Zusammenhang steht, haben einzelne Fälle von intestinaler villöser Atrophie gezeigt (siehe Abschnitt 4.4).

### Überempfindlichkeit

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich angioneurotischem Ödem und anaphylaktischer Reaktion, gemeldet.

### Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

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

### Kongenitale Erkrankungen

Nach der Markteinführung wurden bei Kindern von mit CellCept 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 CellCept mit anderen Immunsuppressiva erhielten, gab es Einzelfallberichte über interstitielle Lungenerkrankungen und Lungenfibrosen, von denen einige einen tödlichen Ausgang hatten. Bei Kindern und Erwachsenen ist auch Bronchiektasie berichtet worden.

### Erkrankungen des Immunsystems

Bei Patienten, die CellCept in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, ist Hypogammaglobulinämie berichtet worden.

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Ödeme, einschließlich periphere, Gesichts- und Scrotalödeme wurden während der Zulassungsstudien sehr häufig berichtet. Schmerzen der Skelettmuskulatur, darunter Myalgie und Nacken- und Rückenschmerzen, wurden ebenfalls sehr häufig berichtet.

Ein *De-novo*-Purinsynthesehemmer assoziiertes akutes inflammatorisches Syndrom wurde aus Erfahrungen nach der Markteinführung als paradoxe proinflammatorische Reaktion beschrieben, die

mit Mycophenolatmofetil und Mycophenolsäure assoziiert und durch Fieber, Arthralgie, Arthritis, Muskelschmerzen und erhöhte Entzündungsmarker charakterisiert ist. Fallberichte aus der Literatur zeigten eine rasche Verbesserung nach Absetzen des Arzneimittels.

### Besondere Patientengruppen

#### Kinder und Jugendliche

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

#### Ältere Menschen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) können grundsätzlich einem höheren Risiko für Nebenwirkungen aufgrund von Immunsuppression unterliegen. Für ältere Patienten, die CellCept 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.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 CellCept 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 Colestyramin 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 selektiver, nicht kompetitiver und reversibler IMPDH-Hemmer 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.

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

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Mycophenolatmofetil schnell und zu einem großen Teil resorbiert und in einer vollständigen präsystemischen Metabolisierung in MPA, den aktiven Metaboliten, umgewandelt. Wie durch die Suppression der akuten Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation gezeigt werden konnte, korreliert die immunsuppressive Wirkung von CellCept 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 Resorptionsgrad (MPA-AUC) von Mycophenolatmofetil wurde durch Nahrung nicht beeinflusst, wenn das Präparat in Dosen von zweimal täglich 1,5 g an Nierentransplantationspatienten verabreicht wurde. Hingegen nahm die  $C_{\max}$  von MPA in 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 Colestyramin (4 g dreimal täglich) verabreicht wird, was auf einen ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf hinweist. In klinisch relevanten Konzentrationen ist Mycophenolsäure zu 97 % an Plasmaalbumin gebunden. In der frühen Posttransplantationsphase (< 40 Tage nach Transplantation) lag die mittlere MPA-AUC der Nieren-, Herz- und Lebertransplantationspatienten um ca. 30 % und die  $C_{\max}$  um ca. 40 % unter den entsprechenden Werten der späten Posttransplantationsphase (3 - 6 Monate nach Transplantation).

#### Biotransformation

MPA wird hauptsächlich durch Glucuronyltransferase (Isoform UGT1A9) in inaktives phenolisches MPA-Glucuronid (MPAG) umgewandelt. *In vivo* wird MPAG über den enterohepatischen Kreislauf wieder in freies MPA umgewandelt. Acylglucuronid (AcMPAG) wird ebenfalls geringfügig gebildet. AcMPAG ist pharmakologisch wirksam und steht im Verdacht, für einige der Nebenwirkungen von MMF verantwortlich zu sein (Diarrhö, Leukopenie).

## Elimination

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 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 Resorptionsprozess beschränkt zu sein. In der Niere interagieren MPA und deren Metabolite wirksam mit den Organo-Anion-Transportern der Niere.

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

## Besondere Patientengruppen

### Niereninsuffizienz

In einer Einzeldosisstudie (6 Probanden/Gruppe) waren die mittleren AUC von MPA im Plasma bei Patienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) um 28 % - 75 % höher als die mittleren AUC gesunder Personen oder von Patienten mit Niereninsuffizienz geringeren Schweregrades. Die mittlere MPAG-AUC nach Einzeldosen war 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<sub>0-12h</sub> vergleichbar mit derjenigen von Patienten nach der Transplantation, bei denen die Organfunktion nicht verzögert einsetzte. Die durchschnittliche Plasma-MPAG-AUC<sub>0-12h</sub> 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 CellCept erscheint nicht erforderlich.

### Leberinsuffizienz

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 diese Prozesse hängt wahrscheinlich von der jeweiligen Krankheit ab. Lebererkrankungen mit vorwiegender Schädigung der Galle, wie zum Beispiel die primäre biliäre Zirrhose, können sich anders auswirken.

### Kinder und Jugendliche

Bei 49 pädiatrischen Nierentransplantationspatienten (im Alter von 2 bis 18 Jahren), denen oral zweimal täglich 600 mg/m<sup>2</sup> Mycophenolatmofetil verabreicht wurde, wurden die pharmakokinetischen Parameter ausgewertet. Mit dieser Dosis wurden ähnliche MPA-AUC-Werte erreicht wie bei erwachsenen Nierentransplantationspatienten, welche CellCept in einer Dosis von zweimal täglich 1 g in der frühen und späten Posttransplantationsphase erhielten. Die MPA-AUC-Werte waren in der frühen und späten Posttransplantationsphase in allen Altersgruppen ähnlich.

### Ältere Menschen

In der Pharmakokinetik von Mycophenolatmofetil und dessen Metaboliten wurde bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Patienten keine Veränderung festgestellt.

### Patienten, die orale Kontrazeptiva einnehmen

Eine Studie, in der gleichzeitig CellCept (zweimal täglich 1 g) und orale Kontrazeptiva, welche Ethinylestradiol (0,02 mg bis 0,04 mg) und Levonorgestrel (0,05 mg bis 0,20 mg), Desogestrel (0,15 mg) oder Gestoden (0,05 mg bis 0,10 mg) enthalten, verabreicht wurden und welche bei 18 Frauen ohne Transplantat (die keine anderen Immunsuppressiva einnahmen) während 3 aufeinanderfolgenden Menstruationszyklen durchgeführt wurde, zeigte keinen klinisch relevanten Einfluss von CellCept auf die ovulationshemmende Wirkung von oralen Kontrazeptiva. Die Serumspiegel von LH, FSH und Progesteron wurden nicht signifikant beeinflusst. Die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva wurde durch gleichzeitige Anwendung von CellCept nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß 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<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub>) dessen, was bei Herztransplantationspatienten nach Gabe der empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag gefunden wurde.

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

In teratologischen Studien an Ratten und Kaninchen kam es mit 6 mg/kg/Tag bei Ratten bzw. 90 mg/kg/Tag bei Kaninchen zu fetaler Resorption und zu Missbildungen (einschließlich 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 toxikologischen Studien mit Mycophenolatmofetil bei Ratten, Mäusen, Hunden und Affen in erster Linie betroffen waren.

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### CellCept Kapseln

Vorverkleisterte Maisstärke  
Croscarmellose-Natrium  
Povidon (K 90)  
Magnesiumstearat

#### Kapselhülle

Gelatine  
Indigocarmin (E132)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
Eisen(III)-oxid (E172)  
Titandioxid (E171)  
Eisen(II,III)-oxid (E172)  
Kaliumhydroxid  
Schellack.

### **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**

Blisterpackung aus PVC/Aluminiumfolie

CellCept 250 mg Kapseln: 1 Packung enthält 100 Kapseln (in Blisterpackungen zu 10 Stück).  
1 Packung enthält 300 Kapseln (in Blisterpackungen zu 10 Stück).  
1 Bündelpackung enthält 300 (3 Packungen mit 100) Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/005/001 CellCept (100 Kapseln)  
EU/1/96/005/003 CellCept (300 Kapseln)  
EU/1/96/005/007 CellCept (Bündelpackung mit 300 (3 x 100) Kapseln)

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Februar 1996  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. März 2006

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 500 mg Mycophenolatmofetil (als Hydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

Weißes bis cremeweißes Pulver.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats ist in Kombination mit Ciclosporin und Corticosteroiden zur Prophylaxe von akuten Transplantatabstoßungsreaktionen bei Patienten mit allogener Nieren- oder Lebertransplantation angezeigt.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

**VORSICHT: INTRAVENÖSE LÖSUNGEN VON CELLCEPT DÜRFEN NICHT ALS SCHNELLE ODER BOLUS-INJEKTION INTRAVENÖS VERABREICHT WERDEN.**

#### Dosierung

CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats ist eine alternative Darreichungsform zu den oralen Formen (Kapseln, Filmtabletten und Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) von CellCept und kann über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen eingesetzt werden. Die erste Dosis von CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats soll innerhalb von 24 Stunden nach der Transplantation verabreicht werden.

#### Nierentransplantation

Die empfohlene Dosis für Nierentransplantationspatienten beträgt zweimal täglich 1 g (Tagesdosis: 2 g).

#### Lebertransplantation

Die empfohlene Dosis CellCept zur Infusion beträgt für Lebertransplantationspatienten zweimal täglich 1 g (Tagesdosis: 2 g). CellCept sollte nach einer Lebertransplantation für die ersten 4 Tage intravenös (i.v.) verabreicht werden, dann, sobald eine solche vertragen wird, soll die orale Gabe von CellCept begonnen werden. Die empfohlene orale CellCept Dosis beträgt für Lebertransplantationspatienten zweimal täglich 1,5 g (Tagesdosis: 3 g).



## Anwendung bei besonderen Patientengruppen

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CellCept zur Infusion bei pädiatrischen Patienten ist nicht ermittelt worden. In Bezug auf Kinder, die einer Nierentransplantation unterzogen wurden, liegen keine pharmakokinetischen Daten mit CellCept zur Infusion vor. Für Kinder nach einer Lebertransplantation liegen keine pharmakokinetischen Daten vor.

### *Ältere Menschen*

Bei älteren Menschen erweist sich die empfohlene Dosis von zweimal täglich 1 g für nieren- oder lebertransplantierte Patienten als geeignet.

### *Niereninsuffizienz*

Bei Nierentransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate  $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) sind außerhalb der unmittelbaren postoperativen Periode Dosen von mehr als 1 g zweimal täglich zu vermeiden. Diese Patienten sollen zudem sorgfältig überwacht werden. Bei Patienten mit verzögertem Funktionseintritt des Nierentransplantats nach der Operation ist keine Anpassung der Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Zu Lebertransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

### *Schwere Leberinsuffizienz*

Bei nierentransplantierten Patienten mit schweren Leberparenchymschäden sind Dosisanpassungen nicht erforderlich.

### *Behandlung während einer Abstoßungsreaktion*

Mycophenolsäure (MPA) ist der aktive Metabolit von Mycophenolatmofetil. Eine renale Transplantatabstoßung führt nicht zu einer Änderung der Pharmakokinetik von MPA; eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Anwendung von CellCept ist nicht erforderlich. Pharmakokinetische Daten bei Lebertransplantatabstoßung liegen nicht vor.

### *Kinder und Jugendliche*

Es liegen keine Daten zur Behandlung einer ersten oder refraktären Abstoßungsreaktion bei pädiatrischen Transplantationspatienten vor.

## Art der Anwendung

Nach der Rekonstitution zu einer Lösung mit der Konzentration von 6 mg/ml ist CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats als langsame intravenöse Infusion in eine periphere oder zentrale Vene über einen Zeitraum von 2 Stunden zu verabreichen (siehe Abschnitt 6.6).

### Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Da Mycophenolatmofetil bei Ratten und Kaninchen eine teratogene Wirkung gezeigt hat, sollte ein direkter Kontakt des Pulvers oder der zubereiteten Lösung von CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats mit Haut oder Schleimhäuten vermieden werden. Falls es zu einem solchen Kontakt kommt, gründlich mit Seife und Wasser waschen; Augen mit klarem Wasser spülen.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### 4.3 Gegenanzeigen

- CellCept darf bei Patienten, die überempfindlich gegen Mycophenolatmofetil, Mycophenolsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile sind, nicht angewendet werden. Überempfindlichkeitsreaktionen gegen CellCept wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats ist bei Patienten, die gegen Polysorbat 80 überempfindlich sind, kontraindiziert.
- CellCept darf bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode verwenden, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).
- Eine CellCept Behandlung darf bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne Vorlage eines Schwangerschaftstestergebnisses nicht begonnen werden, um eine unbeabsichtigte Anwendung während der Schwangerschaft auszuschließen (siehe Abschnitt 4.6).
- CellCept darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn keine geeignete alternative Behandlung zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 4.6).
- CellCept 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 CellCept, 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 CellCept, 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 Leukoenzephalopathie [PML]) ein. Fälle von Hepatitis durch Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Reaktivierung sind bei Virusträgern unter Anwendung von Immunsuppressiva berichtet worden. Diese Infektionen sind häufig mit einer hohen immunsuppressiven Gesamtbelastung verbunden und können zu einer schwerwiegenden oder tödlichen Erkrankung führen, die Ärzte bei immunsupprimierten Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder neurologischen Symptomen differentialdiagnostisch in Betracht ziehen müssen. Mycophenolsäure hat eine zytostatische Wirkung auf B- und T-Lymphozyten, daher kann COVID-19 mit höheren Schweregraden auftreten, und geeignete klinische Maßnahmen sind in Betracht zu ziehen.

Bei Patienten, die CellCept in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, ist über Hypogammaglobulinämie in Verbindung mit wiederkehrenden Infektionen berichtet worden. In einigen dieser Fälle führte die Umstellung von CellCept auf ein alternatives Immunsuppressivum zu einer Normalisierung der Serum-IgG-Werte. Bei Patienten mit wiederkehrenden Infektionen, die mit CellCept 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 CellCept in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, sind Fälle von Bronchiektasie berichtet worden. In einigen dieser Fälle führte die Umstellung von CellCept 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 mit CellCept behandelt werden, sind bezüglich des Auftretens einer Neutropenie zu überwachen, die auf CellCept selbst, auf die Begleitmedikation, virale Infektionen oder eine Kombination dieser Ursachen zurückzuführen sein kann. Bei Patienten, die mit CellCept behandelt werden, soll ein komplettes Blutbild während des ersten Monats der Behandlung wöchentlich, während des zweiten und dritten Monats der Behandlung zweimal pro Monat und dann monatlich für die restlichen 9 Monate des ersten Behandlungsjahres erhoben werden. Wenn sich eine Neutropenie entwickelt (absolute Neutrophilen-Zahl  $< 1,3 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ ), könnte es angebracht sein, die Behandlung abubrechen oder zu unterbrechen.

Fälle von Erythroblastopenien (pure red cell aplasia [PRCA]) wurden bei Patienten, die mit CellCept 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 CellCept reversibel sein. Bei Transplantationspatienten sollte eine Änderung der Behandlung mit CellCept nur unter geeigneter Kontrolle vorgenommen werden, um das Risiko einer Abstoßungsreaktion so gering wie möglich zu halten (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

### Verdauungstrakt

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

CellCept 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 nicht angewandt 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 CellCept verringert werden können (siehe auch Abschnitt 4.5). Nach intravenöser Verabreichung von CellCept ist zu erwarten, dass teilweise eine enterohepatische Rückresorption stattfindet. 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, zusätzliche Gabe oder Absetzen eines wechselwirkenden Arzneimittels).

Es wird empfohlen, CellCept 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 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 % bis 49 %) und kongenitale Missbildungen (geschätzte Rate 23 % bis 27 %) sind nach MMF-Exposition in der Schwangerschaft berichtet worden. Daher ist CellCept 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 CellCept 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 CellCept 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 soll 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 mit Mycophenolat keinen Samen spenden.

#### Natriumgehalt

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Aciclovir

Im Vergleich zur alleinigen Gabe von Aciclovir wurden höhere Plasmakonzentrationen von Aciclovir beobachtet, wenn Mycophenolatmofetil 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 dessen Prodrugs, z. B. Valaciclovir, um die tubuläre Sekretion konkurrieren und es zu einem weiteren Konzentrationsanstieg der beiden Substanzen kommen kann.

#### Arzneimittel, die den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen (z. B. Colestyramin, Ciclosporin A, Antibiotika)

Vorsicht ist aufgrund ihres Potenzials, die Wirksamkeit von CellCept zu reduzieren, bei Arzneimitteln geboten, die den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen.

#### Colestyramin

Nach Gabe einer oralen 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 CellCept zu reduzieren, ist bei gleichzeitiger Anwendung Vorsicht geboten.

#### 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 CsA abgebrochen wird. CsA beeinflusst den enterohepatischen Kreislauf von MPA, was bei Nierentransplantationspatienten, die mit CellCept und CsA behandelt werden, im Vergleich zu Patienten, die Sirolimus oder Belatacept und vergleichbare Dosen von CellCept 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  $\beta$ -Glucuronidase-bildende Bakterien im Darm eliminieren (z. B. Antibiotika aus den Klassen der Aminoglykoside, Cephalosporine, Fluorchinolone und Penicilline), können den enterohepatischen Kreislauf von MPAG/MPA beeinflussen und dadurch die systemische MPA-Exposition verringern. Zu folgenden Antibiotika liegen Informationen vor:

#### Ciprofloxacin oder Amoxicillin plus Clavulansäure

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

#### Isavuconazol

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

#### Telmisartan

Die gleichzeitige Anwendung von Telmisartan und CellCept führte zu einer Verringerung der MPA-Konzentrationen von ungefähr 30 %. Telmisartan beeinflusst die Ausscheidung von MPA durch eine Verstärkung der PPAR-Gamma-Expression (Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren Gamma), was wiederum zu einer verstärkten Uridindiphosphat-Glucuronyltransferase Isoform 1A9(UGT1A9)-Expression und -Aktivität führt. Bei einem Vergleich der Transplantatabstoßungsraten, Transplantatverlusten oder Nebenwirkungsprofilen zwischen CellCept 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 CellCept (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 CellCept nicht erforderlich. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, denen CellCept und Ganciclovir oder dessen Prodrugs, z. B. Valganciclovir, gleichzeitig verabreicht werden, sind die Dosierungsempfehlungen für Ganciclovir zu beachten und die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden.

## Orale Kontrazeptiva

Die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva wurden durch gleichzeitige Verabreichung von CellCept nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß beeinflusst (siehe auch Abschnitt 5.2).

### Rifampicin

Bei Patienten, die kein Ciclosporin einnehmen, führte die gleichzeitige Anwendung von CellCept und Rifampicin zu einem Abfall der MPA-Exposition ( $AUC_{0-12h}$ ) um 18 % bis 70 %. Es wird empfohlen, die MPA-Exposition zu überwachen und die Dosis von CellCept entsprechend anzupassen, um die klinische Wirksamkeit aufrechtzuerhalten, wenn gleichzeitig Rifampicin verabreicht wird.

### Sevelamer

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

### Tacrolimus

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

### Lebendimpfstoffe

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

## 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 CellCept 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

CellCept 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 CellCept Behandlung müssen Frauen im gebärfähigen Alter zwei negative Serum- oder Urin-Schwangerschaftstests mit einer Sensitivität von mindestens 25 mIE/ml vorweisen, um eine unbeabsichtigte Exposition eines Embryos gegenüber Mycophenolat auszuschließen. Es wird empfohlen, 8 – 10 Tage nach dem ersten Test den zweiten Test durchzuführen. Wenn es bei Transplantaten verstorbener Spender nicht möglich ist, zwei Tests im Abstand von 8 – 10 Tagen vor Behandlungsbeginn durchzuführen (aufgrund der zeitlich nicht planbaren Verfügbarkeit eines Transplantats), muss ein Schwangerschaftstest unmittelbar vor Behandlungsbeginn und ein weiterer Test 8 – 10 Tage danach durchgeführt werden. Schwangerschaftstests sollen wiederholt werden, falls klinisch indiziert (z. B. nachdem eine Verhütungslücke berichtet wurde). Die Ergebnisse aller Schwangerschaftstests 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 CellCept in Kombination mit anderen Immunsuppressiva während der Schwangerschaft behandelten Patienten, über angeborene Missbildungen, einschließlich multipler Missbildungen, berichtet. Die folgenden Missbildungen wurden am häufigsten berichtet:

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

Zusätzlich gab es einzelne Berichte über folgende Missbildungen:

- Mikrophthalmie;



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

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

### Stillzeit

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

### Männer

Die begrenzten verfügbaren klinischen Daten deuten nicht darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für Missbildungen oder Fehlgeburten infolge einer Mycophenolatmofetil-Exposition des Vaters besteht.

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

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

### Fertilität

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

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

CellCept hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

CellCept kann Somnolenz, Verwirrung, Benommenheit, Tremor oder Hypotonie verursachen. Deswegen werden Patienten darauf hingewiesen, vorsichtig zu sein, wenn sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

### Tabelle der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrung nach Markteinführung sind in Tabelle 1 nach MedDRA Systemorganklasse und dazugehörigen Häufigkeitskategorien aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrundegelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ). Aufgrund der beobachteten großen Unterschiede in der Häufigkeit bestimmter Nebenwirkungen in den unterschiedlichen Transplantationsindikationen ist die Häufigkeit für Patienten mit Nieren- und Lebertransplantation separat aufgeführt.

**Tabelle 1: Nebenwirkungen**

<b>Nebenwirkung (MedDRA)</b>	<b>Nierentransplantation</b>	<b>Lebertransplantation</b>
<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Häufigkeit</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Bakterielle Infektionen	Sehr häufig	Sehr häufig
Pilzinfektionen	Häufig	Sehr häufig
Durch Protozoen verursachte Infektionen	Gelegentlich	Gelegentlich
Virale Infektionen	Sehr häufig	Sehr häufig
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>		
Benigne Neoplasie der Haut	Häufig	Häufig
Lymphom	Gelegentlich	Gelegentlich
Lymphoproliferative Erkrankung	Gelegentlich	Gelegentlich
Neoplasie	Häufig	Häufig
Hautkrebs	Häufig	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Anämie	Sehr häufig	Sehr häufig
Erythroblastopenie	Gelegentlich	Gelegentlich
Knochenmarkinsuffizienz	Gelegentlich	Gelegentlich
Ekchymose	Häufig	Häufig
Leukozytose	Häufig	Sehr häufig
Leukopenie	Sehr häufig	Sehr häufig
Panzytopenie	Häufig	Häufig

<b>Nebenwirkung (MedDRA) Systemorganklasse</b>	<b>Nierentransplantation</b>	<b>Lebertransplantation</b>
	Häufigkeit	Häufigkeit
Pseudolymphom	Gelegentlich	Gelegentlich
Thrombozytopenie	Häufig	Sehr häufig
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Azidose	Häufig	Häufig
Hypercholesterinämie	Sehr häufig	Häufig
Hyperglykämie	Häufig	Sehr häufig
Hyperkaliämie	Häufig	Sehr häufig
Hyperlipidämie	Häufig	Häufig
Hypokalziämie	Häufig	Sehr häufig
Hypokaliämie	Häufig	Sehr häufig
Hypomagnesiämie	Häufig	Sehr häufig
Hypophosphatämie	Sehr häufig	Sehr häufig
Hyperurikämie	Häufig	Häufig
Gicht	Häufig	Häufig
Gewichtsverlust	Häufig	Häufig
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		
Verwirrung	Häufig	Sehr häufig
Depression	Häufig	Sehr häufig
Schlaflosigkeit	Häufig	Sehr häufig
Erregung	Gelegentlich	Häufig
Angst	Häufig	Sehr häufig
Abnormes Denken	Gelegentlich	Häufig
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Benommenheit	Häufig	Sehr häufig
Kopfschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypertonie	Häufig	Häufig
Parästhesie	Häufig	Sehr häufig
Somnolenz	Häufig	Häufig
Tremor	Häufig	Sehr häufig
Konvulsion	Häufig	Häufig
Dysgeusie	Gelegentlich	Gelegentlich
<b>Herzerkrankungen</b>		
Tachykardie	Häufig	Sehr häufig
<b>Gefäßerkrankungen</b>		
Hypertonie	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypotonie	Häufig	Sehr häufig
Lymphozele	Gelegentlich	Gelegentlich
Venenthrombose	Häufig	Häufig
Vasodilatation	Häufig	Häufig

<b>Nebenwirkung (MedDRA) Systemorganklasse</b>	<b>Nierentransplantation</b>	<b>Lebertransplantation</b>
	Häufigkeit	Häufigkeit
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Bronchiektase	Gelegentlich	Gelegentlich
Husten	Sehr häufig	Sehr häufig
Dyspnoe	Sehr häufig	Sehr häufig
Interstitielle Lungenerkrankung	Gelegentlich	Sehr selten
Pleuraerguss	Häufig	Sehr häufig
Lungenfibrose	Sehr selten	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Aufgeblähter Bauch	Häufig	Sehr häufig
Bauchschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig
Kolitis	Häufig	Häufig
Verstopfung	Sehr häufig	Sehr häufig
Verminderter Appetit	Häufig	Sehr häufig
Diarrhö	Sehr häufig	Sehr häufig
Dyspepsie	Sehr häufig	Sehr häufig
Ösophagitis	Häufig	Häufig
Aufstoßen	Gelegentlich	Gelegentlich
Flatulenz	Häufig	Sehr häufig
Gastritis	Häufig	Häufig
Gastrointestinale Blutung	Häufig	Häufig
Gastrointestinales Geschwür	Häufig	Häufig
Zahnfleischhyper- plasie	Häufig	Häufig
Ileus	Häufig	Häufig
Geschwürbildung im Mund	Häufig	Häufig
Übelkeit	Sehr häufig	Sehr häufig
Pankreatitis	Gelegentlich	Häufig
Stomatitis	Häufig	Häufig
Erbrechen	Sehr häufig	Sehr häufig
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		
Überempfindlichkeit	Gelegentlich	Häufig
Hypogammaglobulin- ämie	Gelegentlich	Sehr selten

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

Nebenwirkungen, die durch die Infusion in eine periphere Vene verursacht wurden, waren Phlebitis sowie Thrombose, die bei 4 % der Patienten, die mit CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats behandelt wurden, auftraten.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Malignome

Patienten, die unter Behandlung mit Immunsuppressiva stehen und hierzu eine Kombination von Arzneimitteln, einschließlich CellCept, erhalten, sind einem erhöhten Risiko von Lymphomen und anderen Malignomen, insbesondere der Haut, ausgesetzt (siehe Abschnitt 4.4).

Sicherheitsdaten über 3 Jahre ergaben bei Nierentransplantationspatienten im Vergleich zu den 1-Jahresdaten keine unerwarteten Veränderungen bei der Malignominzidenz.

Lebertransplantationspatienten wurden mindestens 1 Jahr, aber weniger als 3 Jahre nachbeobachtet.

#### Infektionen

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

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Zytopenien, einschließlich Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie und Panzytopenie sind bekannte Risiken, die mit Mycophenolatmofetil in Verbindung stehen und zum Auftreten von Infektionen und Blutungen führen oder dazu beitragen können (siehe Abschnitt 4.4). Agranulozytose und Neutropenie wurden berichtet. Deswegen wird eine regelmäßige Überwachung der mit CellCept behandelten Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Bei mit CellCept behandelten Patienten gab es Berichte von aplastischer Anämie und Knochenmarkinsuffizienz, davon einige mit tödlichem Ausgang.

Fälle von Erythroblastopenien (pure red cell aplasia [PRCA]) wurden bei Patienten, die mit CellCept behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Einzelfälle abnormaler Morphologie neutrophiler Granulozyten, wie die erworbene Pelger-Huët-Anomalie, wurden bei Patienten, die mit CellCept behandelt wurden, beobachtet. Diese Veränderungen sind nicht mit einer Funktionseinschränkung der neutrophilen Granulozyten verbunden. Diese Veränderungen können bei Blutuntersuchungen eine „Linksverschiebung“ bei der Reifung der neutrophilen Granulozyten vermuten lassen, die bei immunsupprimierten Patienten, wie Patienten, die CellCept erhalten, versehentlich als Infektion interpretiert werden kann.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Die schwerwiegendsten gastrointestinalen Erkrankungen waren Geschwüre und Blutungen. Hierbei handelt es sich um bekannte mit Mycophenolatmofetil in Verbindung stehende Risiken. Geschwüre an Mund, Ösophagus, Duodenum und Darm, die oft mit Blutungen als Komplikation verbunden sind, genauso wie Hämatemese, Melaena und hämorrhagische Formen von Gastritis und Kolitis wurden während der klinischen Zulassungsstudien häufig berichtet. Die häufigsten gastrointestinalen Beschwerden waren jedoch Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Endoskopische Untersuchungen von Patienten mit Diarrhö, die mit der Anwendung von CellCept in Zusammenhang steht, haben einzelne Fälle von intestinaler villöser Atrophie gezeigt (siehe Abschnitt 4.4).

### Überempfindlichkeit

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich angioneurotischem Ödem und anaphylaktischer Reaktion, gemeldet.

### Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

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

### Kongenitale Erkrankungen

Nach der Markteinführung wurden bei Kindern von mit CellCept 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 CellCept mit anderen Immunsuppressiva erhielten, gab es Einzelfallberichte über interstitielle Lungenerkrankungen und Lungenfibrosen, von denen einige einen tödlichen Ausgang hatten. Bei Kindern und Erwachsenen ist auch Bronchiektasie berichtet worden.

### Erkrankungen des Immunsystems

Bei Patienten, die CellCept in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, ist Hypogammaglobulinämie berichtet worden.

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Ödeme, einschließlich periphere, Gesichts- und Scrotalödeme wurden während der Zulassungsstudien sehr häufig berichtet. Schmerzen der Skelettmuskulatur, darunter Myalgie und Nacken- und Rückenschmerzen, wurden ebenfalls sehr häufig berichtet.

Ein *De-novo*-Purinsynthesehemmer assoziiertes akutes inflammatorisches Syndrom wurde aus Erfahrungen nach der Markteinführung als paradoxe proinflammatorische Reaktion beschrieben, die mit Mycophenolatmofetil und Mycophenolsäure assoziiert und durch Fieber, Arthralgie, Arthritis, Muskelschmerzen und erhöhte Entzündungsmarker charakterisiert ist. Fallberichte aus der Literatur zeigten eine rasche Verbesserung nach Absetzen des Arzneimittels.

### Besondere Patientengruppen

#### Ältere Menschen

Ältere Patienten ( $\geq 65$  Jahre) können grundsätzlich einem höheren Risiko für Nebenwirkungen aufgrund von Immunsuppression unterliegen. Für ältere Patienten, die CellCept 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.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 CellCept 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 Colestyramin 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 selektiver, nicht kompetitiver und reversibler IMPDH-Hemmer und hemmt daher den *De-novo*-Weg der Guanotin-Nucleotidsynthese, ohne in die DNA eingebaut zu werden. Da für die Proliferation von T- und B-Lymphozyten die *De-novo*-Synthese von Purinen unerlässlich ist, während andere Zellarten den Wiederverwertungsstoffwechsel benutzen können, wirkt MPA stärker zytostatisch auf Lymphozyten als auf andere Zellen.

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

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung wird Mycophenolatmofetil schnell und vollständig in MPA, den aktiven Metaboliten, umgewandelt. Die Muttersubstanz Mycophenolatmofetil kann während einer intravenösen Infusion systemisch gemessen werden. In klinisch relevanten Konzentrationen ist Mycophenolsäure zu 97 % an Plasmaalbumin gebunden.

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 Colestyramin (4 g dreimal täglich) verabreicht wird, was auf einen ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf hinweist.

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

#### Biotransformation

MPA wird hauptsächlich durch Glucuronyltransferase (Isoform UGT1A9) in inaktives phenolisches MPA-Glucuronid (MPAG) umgewandelt. *In vivo* wird MPAG über den enterohepatischen Kreislauf wieder in freies MPA umgewandelt. Acylglucuronid (AcMPAG) wird ebenfalls geringfügig gebildet. AcMPAG ist pharmakologisch wirksam und steht im Verdacht, für einige der Nebenwirkungen von MMF verantwortlich zu sein (Diarrhö, Leukopenie).



## Elimination

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 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 Resorptionsprozess beschränkt zu sein. In der Niere interagieren MPA und deren Metabolite wirksam mit den Organo-Anion-Transportern der Niere.

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

## Gleichwertigkeit mit oralen Darreichungsformen

Die MPA-AUC-Werte der Nierentransplantationspatienten, die eine Infusion von zweimal 1 g CellCept intravenös pro Tag in der unmittelbaren Posttransplantationsphase erhielten, sind vergleichbar mit den Werten, die nach oraler Gabe von zweimal täglich 1 g CellCept beobachtet werden. Bei lebertransplantierten Patienten waren die MPA-AUC nach intravenöser Gabe von zweimal täglich 1 g CellCept und nachfolgender oraler Verabreichung von zweimal täglich 1,5 g CellCept denen nierentransplantierten Patienten vergleichbar, die zweimal täglich 1 g CellCept erhalten hatten.

## 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 m<sup>2</sup>) um 28 % - 75 % höher als die mittleren AUC gesunder Personen oder von Patienten mit Niereninsuffizienz geringeren Schweregrades. Die mittlere MPAG-AUC nach Einzeldosen war 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 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<sub>0-12h</sub> vergleichbar mit derjenigen von Patienten nach der Transplantation, bei denen die Organfunktion nicht verzögert einsetzte. Die durchschnittliche Plasma-MPAG-AUC<sub>0-12h</sub> 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 CellCept erscheint nicht erforderlich.

### Leberinsuffizienz

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 diese Prozesse hängt wahrscheinlich von der jeweiligen Krankheit ab. Lebererkrankungen mit vorwiegender Schädigung der Galle, wie zum Beispiel die primäre biliäre Zirrhose, können sich anders auswirken.

### Ältere Menschen

In der Pharmakokinetik von Mycophenolatmofetil und dessen Metaboliten wurde bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Patienten keine Veränderung festgestellt.

### Patienten, die orale Kontrazeptiva einnehmen

Eine Studie, in der gleichzeitig CellCept (zweimal täglich 1 g) und orale Kontrazeptiva, welche Ethinylestradiol (0,02 mg bis 0,04 mg) und Levonorgestrel (0,05 mg bis 0,20 mg), Desogestrel (0,15 mg) oder Gestoden (0,05 mg bis 0,10 mg) enthalten, verabreicht wurden und welche bei 18 Frauen ohne Transplantat (die keine anderen Immunsuppressiva einnahmen) während 3 aufeinanderfolgenden Menstruationszyklen durchgeführt wurde, zeigte keinen klinisch relevanten Einfluss von CellCept auf die ovulationshemmende Wirkung von oralen Kontrazeptiva. Die Serumspiegel von LH, FSH und Progesteron wurden nicht signifikant beeinflusst. Die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva wurde durch gleichzeitige Anwendung von CellCept nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß 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<sub>max</sub>) dessen, was bei Nierentransplantationspatienten nach Gabe der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag gefunden wurde.

Zwei 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, d. h. mit der Inhibition der Nucleotidsynthese in sensitiven Zellen. Andere *In-vitro*-Untersuchungen zur Detektion von Genmutationen ergaben keinen Hinweis auf Genotoxizität.

In teratologischen Studien an Ratten und Kaninchen kam es mit 6 mg/kg/Tag bei Ratten bzw. 90 mg/kg/Tag bei Kaninchen zu fetaler Resorption und zu Missbildungen (einschließlich 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 (siehe Abschnitt 4.6).

Das blutbildende System und das Lymphsystem waren die Organe, die in den toxikologischen Studien mit Mycophenolatmofetil bei Ratten, Mäusen, Hunden und Affen in erster Linie betroffen waren. Diese Erscheinungen traten bei einer systemischen Verfügbarkeit auf, die der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag 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 Sicherheit vor (siehe Abschnitt 4.8).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

Polysorbat 80

Citronensäure

Salzsäure

Natriumchlorid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Die Infusionslösung von CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats darf nicht mit anderen intravenös zu verabreichenden Arzneimitteln oder Infusionszusätzen gemischt oder mit diesen gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung infundiert werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats: 3 Jahre.

Rekonstituierte Lösung und Infusionslösung: Wenn die Infusionslösung nicht unmittelbar vor Verabreichung hergestellt wird, ist die Infusion innerhalb von 3 Stunden nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels zu beginnen.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats: Nicht über 30 °C lagern.

Rekonstituierte Lösung und Infusionslösung: Bei 15 °C - 30 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

20-ml-Durchstechflaschen Glasart I, farblos mit grauen Butylgummistopfen sowie Aluminiumversiegelung mit abnehmbaren Kunststoffkappen. CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats ist in Packungen zu 4 Durchstechflaschen erhältlich.

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

#### **Zubereitung der Infusionslösung (6 mg/ml)**

CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats enthält kein antimikrobielles Konservierungsmittel; daher müssen Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats muss in zwei Schritten hergestellt werden: der erste Herstellungsschritt ist die Rekonstitution mit 5%iger Glucose-Infusionslösung, der zweite Herstellungsschritt ist die Verdünnung mit 5%iger Glucose-Infusionslösung. Eine detaillierte Beschreibung der Herstellung ist unten angeführt:

#### Schritt 1

- a. Für die Herstellung einer 1-g-Dosis sind zwei Durchstechflaschen CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats erforderlich. Der Inhalt je einer Durchstechflasche von CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats wird durch Einspritzung von 14 ml 5%iger Glucose-Infusionslösung rekonstituiert.
- b. Zur Lösung des Arzneimittels die Durchstechflaschen vorsichtig schütteln, wobei eine schwach gelbe Lösung entsteht.
- c. Vor der weiteren Verdünnung muss überprüft werden, ob die erhaltene Lösung klar und nicht verfärbt ist. Die Durchstechflasche ist zu verwerfen, wenn Trübungen oder Verfärbungen auftreten.

#### Schritt 2

- a. Die rekonstituierten Lösungen von 2 Durchstechflaschen (ungefähr 2 x 15 ml) sind mit 140 ml 5%iger Glucose-Infusionslösung weiter zu verdünnen. Die Endkonzentration der Lösung ist 6 mg/ml Mycophenolatmofetil.
- b. Es ist zu prüfen, ob die hergestellte Lösung klar und nicht verfärbt ist. Die Infusionslösung ist zu verwerfen, wenn Trübungen oder Verfärbungen auftreten.

Wenn die Infusionslösung nicht unmittelbar vor Verabreichung hergestellt wird, ist die Infusion spätestens 3 Stunden nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels zu beginnen. Bei 15 °C - 30 °C lagern.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/005/005 CellCept (4 Durchstechflaschen)

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Februar 1996  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. März 2006

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CellCept 1 g/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Flasche enthält 35 g Mycophenolatmofetil in 110 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. 5 ml der Suspension enthalten nach Zubereitung 1 g Mycophenolatmofetil.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

CellCept 1 g/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen 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 soll von entsprechend qualifizierten Transplantationsspezialisten eingeleitet und fortgeführt werden.

#### Dosierung

#### Anwendung bei Nierentransplantation

##### *Erwachsene*

Eine Behandlung mit 1 g/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sollte innerhalb von 72 Stunden nach der Transplantation eingeleitet werden. Die empfohlene Dosis für Nierentransplantationspatienten beträgt zweimal täglich 1 g (Tagesdosis: 2 g), d. h. zweimal täglich 5 ml der oralen Suspension.

##### *Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren*

Die empfohlene Dosis Mycophenolatmofetil 1 g/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen beträgt  $600 \text{ mg/m}^2$  zweimal täglich oral verabreicht (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 2 g/10 ml orale Suspension). 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 unter 2 Jahren 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 Behandlung sollte innerhalb von 5 Tagen nach der Transplantation eingeleitet werden. Die empfohlene Dosis für Herztransplantationspatienten beträgt zweimal täglich 1,5 g (Tagesdosis: 3 g).

#### *Kinder und Jugendliche*

Zu pädiatrischen Herztransplantationspatienten liegen keine Daten vor.

### Anwendung bei Lebertransplantation

#### *Erwachsene*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Zu pädiatrischen Lebertransplantationspatienten liegen keine Daten vor.

### Anwendung bei besonderen Patientengruppen

#### *Ältere Menschen*

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

#### *Niereninsuffizienz*

Bei Nierentransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sind außerhalb der unmittelbaren postoperativen Periode Dosen von mehr als 1 g zweimal täglich zu vermeiden. Diese Patienten sollen zudem sorgfältig überwacht werden. Bei Patienten mit verzögertem Funktionseintritt des Nierentransplantats nach der Operation ist keine Anpassung der Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). 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 Transplantatabstoßung führt nicht zu einer Änderung der Pharmakokinetik von MPA; eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Anwendung von CellCept ist nicht erforderlich. Es liegt kein Grund für eine Dosisanpassung von CellCept nach Herztransplantatabstoßung vor. Pharmakokinetische Daten bei Lebertransplantatabstoßung liegen nicht vor.

#### *Kinder und Jugendliche*

Es liegen keine Daten zur Behandlung einer ersten oder refraktären Abstoßungsreaktion bei pädiatrischen Transplantationspatienten vor.

## Art der Anwendung

### Zum Einnehmen

*Hinweis:* Falls erforderlich, kann CellCept 1 g/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen über eine Nasen-Magen-Sonde mit einem Durchmesser von mindestens 8 French (Mindestmaß des inneren Durchmessers 1,7 mm) verabreicht werden.

*Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels*  
Da Mycophenolatmofetil bei Ratten und Kaninchen eine teratogene Wirkung gezeigt hat, sollte die Inhalation des trockenen Pulvers oder ein direkter Kontakt mit Haut oder Schleimhäuten vermieden werden, genauso wie direkter Hautkontakt mit der rekonstituierten Suspension. Falls es zu einem solchen Kontakt kommt, gründlich mit Seife und Wasser waschen; Augen mit klarem Wasser spülen.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- CellCept darf bei Patienten, die überempfindlich gegen Mycophenolatmofetil, Mycophenolsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile sind, nicht angewendet werden. Überempfindlichkeitsreaktionen gegen CellCept wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).
- CellCept darf bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode verwenden, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).
- Eine CellCept Behandlung darf bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne Vorlage eines Schwangerschaftstestergebnisses nicht begonnen werden, um eine unbeabsichtigte Anwendung während der Schwangerschaft auszuschließen (siehe Abschnitt 4.6).
- CellCept darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn keine geeignete alternative Behandlung zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 4.6).
- CellCept 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 CellCept, 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 CellCept, 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 Leukoenzephalopathie [PML]) ein. Fälle von Hepatitis durch Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Reaktivierung sind bei Virusträgern unter Anwendung von Immunsuppressiva berichtet worden. Diese Infektionen sind häufig mit einer hohen immunsuppressiven Gesamtbelastung verbunden und können



zu einer schwerwiegenden oder tödlichen Erkrankung führen, die Ärzte bei immunsupprimierten Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder neurologischen Symptomen differentialdiagnostisch in Betracht ziehen müssen. Mycophenolsäure hat eine zytostatische Wirkung auf B- und T-Lymphozyten, daher kann COVID-19 mit höheren Schweregraden auftreten, und geeignete klinische Maßnahmen sind in Betracht zu ziehen.

Bei Patienten, die CellCept in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, ist über Hypogammaglobulinämie in Verbindung mit wiederkehrenden Infektionen berichtet worden. In einigen dieser Fälle führte die Umstellung von CellCept auf ein alternatives Immunsuppressivum zu einer Normalisierung der Serum-IgG-Werte. Bei Patienten mit wiederkehrenden Infektionen, die mit CellCept 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 CellCept in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, sind Fälle von Bronchiektasie berichtet worden. In einigen dieser Fälle führte die Umstellung von CellCept 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 mit CellCept behandelt werden, sind bezüglich des Auftretens einer Neutropenie zu überwachen, die auf CellCept selbst, auf die Begleitmedikation, virale Infektionen oder eine Kombination dieser Ursachen zurückzuführen sein kann. Bei Patienten, die mit CellCept behandelt werden, soll ein komplettes Blutbild während des ersten Monats der Behandlung wöchentlich, während des zweiten und dritten Monats der Behandlung zweimal pro Monat und dann monatlich für die restlichen 9 Monate des ersten Behandlungsjahres erhoben werden. Wenn sich eine Neutropenie entwickelt (absolute Neutrophilen-Zahl  $< 1,3 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ ), könnte es angebracht sein, die Behandlung abubrechen oder zu unterbrechen.

Fälle von Erythroblastopenien (pure red cell aplasia [PRCA]) wurden bei Patienten, die mit CellCept 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 CellCept reversibel sein. Bei Transplantationspatienten sollte eine Änderung der Behandlung mit CellCept nur unter geeigneter Kontrolle vorgenommen werden, um das Risiko einer Abstoßungsreaktion so gering wie möglich zu halten (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

## Verdauungstrakt

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

CellCept 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 nicht angewandt 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 CellCept 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, zusätzliche Gabe oder Absetzen eines wechselwirkenden Arzneimittels).

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

CellCept 1 g/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält Aspartam. Daher sollte CellCept 1 g/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nur unter Vorsicht an Patienten mit Phenylketonurie verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.1).

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

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

## 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 % bis 49 %) und kongenitale Missbildungen (geschätzte Rate 23 % bis 27 %) sind nach MMF-Exposition in der Schwangerschaft berichtet worden. Daher ist CellCept 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 CellCept 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 CellCept 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 soll 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 mit Mycophenolat keinen Samen spenden.

#### Natriumgehalt

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Aciclovir

Im Vergleich zur alleinigen Gabe von Aciclovir wurden höhere Plasmakonzentrationen von Aciclovir beobachtet, wenn Mycophenolatmofetil 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 dessen 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 CellCept 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 CellCept und

Protonenpumpeninhibitoren und Patienten, die mit CellCept 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 CellCept mit Magnesium- und Aluminiumhydroxid weitaus geringer war als bei gleichzeitiger Anwendung von CellCept mit Protonenpumpeninhibitoren.

#### Arzneimittel, die den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen (z. B. Colestyramin, Ciclosporin A, Antibiotika)

Vorsicht ist aufgrund ihres Potenzials, die Wirksamkeit von CellCept zu reduzieren, bei Arzneimitteln geboten, die den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen.

##### 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 CellCept zu reduzieren, ist bei gleichzeitiger Anwendung Vorsicht geboten.

##### 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 CsA abgebrochen wird. CsA beeinflusst den enterohepatischen Kreislauf von MPA, was bei Nierentransplantationspatienten, die mit CellCept und CsA behandelt werden, im Vergleich zu Patienten, die Sirolimus oder Belatacept und vergleichbare Dosen von CellCept 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  $\beta$ -Glucuronidase-bildende Bakterien im Darm eliminieren (z. B. Antibiotika aus den Klassen der Aminoglykoside, Cephalosporine, Fluorchinolone und Penicilline), können den enterohepatischen Kreislauf von MPAG/MPA beeinflussen und dadurch die systemische MPA-Exposition verringern. Zu folgenden Antibiotika liegen Informationen vor:

##### Ciprofloxacin oder Amoxicillin plus Clavulansäure

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

#### Isavuconazol

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

#### Telmisartan

Die gleichzeitige Anwendung von Telmisartan und CellCept führte zu einer Verringerung der MPA-Konzentrationen von ungefähr 30 %. Telmisartan beeinflusst die Ausscheidung von MPA durch eine Verstärkung der PPAR-Gamma-Expression (Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren Gamma), was wiederum zu einer verstärkten Uridindiphosphat-Glucuryltransferase Isoform 1A9 (UGT1A9)-Expression und -Aktivität führt. Bei einem Vergleich der Transplantatabstoßungsraten, Transplantatverlusten oder Nebenwirkungsprofilen zwischen CellCept 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 CellCept (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 CellCept nicht erforderlich. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, denen CellCept und Ganciclovir oder dessen Prodrugs, z. B. Valganciclovir, gleichzeitig verabreicht werden, sind die Dosierungsempfehlungen für Ganciclovir zu beachten und die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden.

#### Orale Kontrazeptiva

Die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva wurden durch gleichzeitige Verabreichung von CellCept nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß beeinflusst (siehe auch Abschnitt 5.2).

#### Rifampicin

Bei Patienten, die kein Ciclosporin einnehmen, führte die gleichzeitige Anwendung von CellCept und Rifampicin zu einem Abfall der MPA-Exposition ( $AUC_{0-12h}$ ) um 18 % bis 70 %. Es wird empfohlen, die MPA-Exposition zu überwachen und die Dosis von CellCept entsprechend anzupassen, um die klinische Wirksamkeit aufrechtzuerhalten, wenn gleichzeitig Rifampicin verabreicht wird.

#### Sevelamer

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

#### Tacrolimus

Bei Lebertransplantationspatienten, die von Anfang an CellCept und Tacrolimus erhielten, wurden die AUC und die  $C_{max}$  von MPA, dem aktiven Metaboliten von CellCept, durch gleichzeitige Verabreichung von Tacrolimus nicht signifikant beeinflusst. Im Gegensatz dazu kam es bei wiederholter Gabe von CellCept (1,5 g zweimal täglich) an Lebertransplantationspatienten, die gleichzeitig mit Tacrolimus behandelt wurden, zu einer Erhöhung der Tacrolimus-AUC um ca. 20 %.

Bei Nierentransplantationspatienten scheint CellCept die Konzentration von Tacrolimus jedoch nicht zu verändern (siehe auch Abschnitt 4.4).

#### Lebendimpfstoffe

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

#### 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 CellCept 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

CellCept 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 CellCept Behandlung müssen Frauen im gebärfähigen Alter zwei negative Serum- oder Urin-Schwangerschaftstests mit einer Sensitivität von mindestens 25 mIE/ml vorweisen, um eine unbeabsichtigte Exposition eines Embryos gegenüber Mycophenolat auszuschließen. Es wird empfohlen, 8 – 10 Tage nach dem ersten Test den zweiten Test durchzuführen. Wenn es bei Transplantaten verstorbener Spender nicht möglich ist, zwei Tests im Abstand von 8 – 10 Tagen vor Behandlungsbeginn durchzuführen (aufgrund der zeitlich nicht planbaren Verfügbarkeit eines Transplantats), muss ein Schwangerschaftstest unmittelbar vor Behandlungsbeginn und ein weiterer Test 8 – 10 Tage danach durchgeführt werden. Schwangerschaftstests sollen wiederholt werden, falls klinisch indiziert (z. B. nachdem eine Verhütungslücke berichtet wurde). Die Ergebnisse aller Schwangerschaftstests 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 CellCept in Kombination mit anderen Immunsuppressiva während der Schwangerschaft behandelten Patienten, über angeborene Missbildungen, einschließlich multipler Missbildungen, berichtet. Die folgenden Missbildungen wurden am häufigsten berichtet:

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

Zusätzlich gab es einzelne Berichte über folgende Missbildungen:

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

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

### Stillzeit

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

### Männer

Die begrenzten verfügbaren klinischen Daten deuten nicht darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für Missbildungen oder Fehlgeburten infolge einer Mycophenolatmofetil-Exposition des Vaters besteht.

MPA ist ein stark wirksames Teratogen. Es ist nicht bekannt, ob MPA in den Samen gelangt. Berechnungen anhand von tierexperimentellen Daten zeigen, dass die Höchstmenge MPA, die möglicherweise auf Frauen übertragen werden könnte, so gering ist, dass sie wahrscheinlich keine Auswirkung haben würde. In Tierversuchen war Mycophenolat in Konzentrationen genotoxisch, die

nur geringfügig über der therapeutischen Exposition beim Menschen liegen, sodass das Risiko genotoxischer Effekte auf Spermazellen nicht völlig ausgeschlossen werden kann.

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

#### Fertilität

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

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

CellCept hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

CellCept kann Somnolenz, Verwirrung, Benommenheit, Tremor oder Hypotonie verursachen. Deswegen werden Patienten darauf hingewiesen, vorsichtig zu sein, wenn sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

##### Tabelle der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrung nach Markteinführung sind in Tabelle 1 nach MedDRA Systemorganklasse und dazugehörigen Häufigkeitskategorien aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrundegelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ). Aufgrund der beobachteten großen Unterschiede in der Häufigkeit bestimmter Nebenwirkungen in den unterschiedlichen Transplantationsindikationen, ist die Häufigkeit für Patienten mit Nieren-, Leber- und Herztransplantation separat aufgeführt.



**Tabelle 1: Nebenwirkungen**

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

<b>Nebenwirkung (MedDRA) Systemorganklasse</b>	<b>Nierentransplantation</b>	<b>Lebertransplantation</b>	<b>Herztransplantation</b>
	Häufigkeit	Häufigkeit	Häufigkeit
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>			
Verwirrung	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Depression	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Schlaflosigkeit	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Erregung	Gelegentlich	Häufig	Sehr häufig
Angst	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Abnormes Denken	Gelegentlich	Häufig	Häufig
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			
Benommenheit	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Kopfschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypertonie	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Parästhesie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Somnolenz	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Tremor	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Konvulsion	Häufig	Häufig	Häufig
Dysgeusie	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
<b>Herzerkrankungen</b>			
Tachykardie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
<b>Gefäßerkrankungen</b>			
Hypertonie	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypotonie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Lymphozele	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Venenthrombose	Häufig	Häufig	Häufig
Vasodilatation	Häufig	Häufig	Sehr häufig
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			
Bronchiektase	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Husten	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Dyspnoe	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Interstitielle Lungenerkrankung	Gelegentlich	Sehr selten	Sehr selten
Pleuraerguss	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Lungenfibrose	Sehr selten	Gelegentlich	Gelegentlich

<b>Nebenwirkung (MedDRA) Systemorganklasse</b>	<b>Nierentransplantation</b>	<b>Lebertransplantation</b>	<b>Herztransplantation</b>
	Häufigkeit	Häufigkeit	Häufigkeit
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>			
Aufgeblähter Bauch	Häufig	Sehr häufig	Häufig
Bauchschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Kolitis	Häufig	Häufig	Häufig
Verstopfung	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Verminderter Appetit	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Diarrhö	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Dyspepsie	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Ösophagitis	Häufig	Häufig	Häufig
Aufstoßen	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
Flatulenz	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Gastritis	Häufig	Häufig	Häufig
Gastrointestinale Blutung	Häufig	Häufig	Häufig
Gastrointestinales Geschwür	Häufig	Häufig	Häufig
Zahnfleischhyper- plasie	Häufig	Häufig	Häufig
Ileus	Häufig	Häufig	Häufig
Geschwürbildung im Mund	Häufig	Häufig	Häufig
Übelkeit	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Pankreatitis	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich
Stomatitis	Häufig	Häufig	Häufig
Erbrechen	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			
Überempfindlichkeit	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Hypogammaglobulin- ämie	Gelegentlich	Sehr selten	Sehr selten
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			
Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut	Häufig	Häufig	Häufig
Erhöhter Laktat- Dehydrogenase-Wert im Blut	Häufig	Gelegentlich	Sehr häufig
Erhöhter Leberenzymwert	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hepatitis	Häufig	Sehr häufig	Gelegentlich
Hyperbilirubinämie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Ikterus	Gelegentlich	Häufig	Häufig

<b>Nebenwirkung (MedDRA)</b>	<b>Nierentransplantation</b>	<b>Lebertransplantation</b>	<b>Herztransplantation</b>
<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Häufigkeit</b>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>			
Akne	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Alopezie	Häufig	Häufig	Häufig
Exanthem	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypertrophie der Haut	Häufig	Häufig	Sehr häufig
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>			
Arthralgie	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Muskelschwäche	Häufig	Häufig	Sehr häufig
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			
Erhöhter Kreatininwert im Blut	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Erhöhter Blut-Harnstoff-Wert	Gelegentlich	Sehr häufig	Sehr häufig
Hämaturie	Sehr häufig	Häufig	Häufig
Niereninsuffizienz	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			
Asthenie	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Schüttelfrost	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Ödem	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hernie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Unwohlsein	Häufig	Häufig	Häufig
Schmerzen	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Fieber	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
<i>De-novo-Purinsynthesehemmer assoziiertes akutes inflammatorisches Syndrom (de novo purine synthesis inhibitors associated acute inflammatory syndrome)</i>	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Malignome

Patienten, die unter Behandlung mit Immunsuppressiva stehen und hierzu eine Kombination von Arzneimitteln, einschließlich CellCept, erhalten, sind einem erhöhten Risiko von Lymphomen und anderen Malignomen, insbesondere der Haut, ausgesetzt (siehe Abschnitt 4.4).

Sicherheitsdaten über 3 Jahre ergaben bei Nieren- und Herztransplantationspatienten im Vergleich zu den 1-Jahresdaten keine unerwarteten Veränderungen bei der Malignominzidenz.

Lebertransplantationspatienten wurden mindestens 1 Jahr, aber weniger als 3 Jahre nachbeobachtet.

#### Infektionen

Alle mit Immunsuppressiva behandelten Patienten sind einem erhöhten Risiko für bakterielle, virale und Pilz-Infektionen ausgesetzt (davon können einige einen tödlichen Ausgang haben), einschließlich

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

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Zytopenien, einschließlich Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie und Panzytopenie sind bekannte Risiken, die mit Mycophenolatmofetil in Verbindung stehen und zum Auftreten von Infektionen und Blutungen führen oder dazu beitragen können (siehe Abschnitt 4.4). Agranulozytose und Neutropenie wurden berichtet. Deswegen wird eine regelmäßige Überwachung der mit CellCept behandelten Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Bei mit CellCept behandelten Patienten gab es Berichte von aplastischer Anämie und Knochenmarkinsuffizienz, davon einige mit tödlichem Ausgang.

Fälle von Erythroblastopenien (pure red cell aplasia [PRCA]) wurden bei Patienten, die mit CellCept behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Einzelfälle abnormaler Morphologie neutrophiler Granulozyten, wie die erworbene Pelger-Huët-Anomalie, wurden bei Patienten, die mit CellCept behandelt wurden, beobachtet. Diese Veränderungen sind nicht mit einer Funktionseinschränkung der neutrophilen Granulozyten verbunden. Diese Veränderungen können bei Blutuntersuchungen eine „Linksverschiebung“ bei der Reifung der neutrophilen Granulozyten vermuten lassen, die bei immunsupprimierten Patienten, wie Patienten, die CellCept erhalten, versehentlich als Infektion interpretiert werden kann.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Die schwerwiegendsten gastrointestinalen Erkrankungen waren Geschwüre und Blutungen. Hierbei handelt es sich um bekannte mit Mycophenolatmofetil in Verbindung stehende Risiken. Geschwüre an Mund, Ösophagus, Duodenum und Darm, die oft mit Blutungen als Komplikation verbunden sind, genauso wie Hämatemese, Melaena und hämorrhagische Formen von Gastritis und Kolitis wurden während der klinischen Zulassungsstudien häufig berichtet. Die häufigsten gastrointestinalen Beschwerden waren jedoch Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Endoskopische Untersuchungen von Patienten mit Diarrhö, die mit der Anwendung von CellCept in Zusammenhang steht, haben einzelne Fälle von intestinaler villöser Atrophie gezeigt (siehe Abschnitt 4.4).

#### Überempfindlichkeit

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich angioneurotischem Ödem und anaphylaktischer Reaktion, gemeldet.

#### Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

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

#### Kongenitale Erkrankungen

Nach der Markteinführung wurden bei Kindern von mit CellCept 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 CellCept mit anderen Immunsuppressiva erhielten, gab es Einzelfallberichte über interstitielle Lungenerkrankungen und Lungenfibrosen, von denen einige einen tödlichen Ausgang hatten. Bei Kindern und Erwachsenen ist auch Bronchiektasie berichtet worden.

### Erkrankungen des Immunsystems

Bei Patienten, die CellCept in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, ist Hypogammaglobulinämie berichtet worden.

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Ödeme, einschließlich periphere, Gesichts- und Scrotalödeme wurden während der Zulassungsstudien sehr häufig berichtet. Schmerzen der Skelettmuskulatur, darunter Myalgie und Nacken- und Rückenschmerzen, wurden ebenfalls sehr häufig berichtet.

Ein *De-novo*-Purinsynthesehemmer assoziiertes akutes inflammatorisches Syndrom wurde aus Erfahrungen nach der Markteinführung als paradoxe proinflammatorische Reaktion beschrieben, die mit Mycophenolatmofetil und Mycophenolsäure assoziiert und durch Fieber, Arthralgie, Arthritis, Muskelschmerzen und erhöhte Entzündungsmarker charakterisiert ist. Fallberichte aus der Literatur zeigten eine rasche Verbesserung nach Absetzen des Arzneimittels.

### Besondere Patientengruppen

#### Kinder und Jugendliche

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

#### Ältere Menschen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) können grundsätzlich einem höheren Risiko für Nebenwirkungen aufgrund von Immunsuppression unterliegen. Für ältere Patienten, die CellCept 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.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 CellCept 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 Colestyramin 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 selektiver, nicht kompetitiver und reversibler IMPDH-Hemmer 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.

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

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Mycophenolatmofetil schnell und zu einem großen Teil resorbiert und in einer vollständigen präsystemischen Metabolisierung in MPA, den aktiven Metaboliten, umgewandelt. Wie durch die Suppression der akuten Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation gezeigt werden konnte, korreliert die immunsuppressive Wirkung von CellCept 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 Resorptionsgrad (MPA-AUC) von Mycophenolatmofetil wurde durch Nahrung nicht beeinflusst, wenn das Präparat in Dosen von zweimal täglich 1,5 g an Nierentransplantationspatienten verabreicht wurde. Hingegen nahm die  $C_{\max}$  von MPA in 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 Colestyramin (4 g dreimal täglich) verabreicht wird, was auf einen ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf hinweist. In klinisch relevanten Konzentrationen ist Mycophenolsäure zu 97 % an Plasmaalbumin gebunden. In der frühen Posttransplantationsphase (< 40 Tage nach Transplantation) lag die mittlere MPA-AUC der Nieren-, Herz- und Lebertransplantationspatienten um ca. 30 % und die  $C_{\max}$  um ca. 40 % unter den entsprechenden Werten der späten Posttransplantationsphase (3 - 6 Monate nach Transplantation).

#### Biotransformation

MPA wird hauptsächlich durch Glucuronyltransferase (Isoform UGT1A9) in inaktives phenolisches MPA-Glucuronid (MPAG) umgewandelt. *In vivo* wird MPAG über den enterohepatischen Kreislauf wieder in freies MPA umgewandelt. Acylglucuronid (AcMPAG) wird ebenfalls geringfügig gebildet. AcMPAG ist pharmakologisch wirksam und steht im Verdacht, für einige der Nebenwirkungen von

MMF verantwortlich zu sein (Diarrhö, Leukopenie).

### Elimination

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 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 Resorptionsprozess beschränkt zu sein. In der Niere interagieren MPA und deren Metabolite wirksam mit den Organo-Anion-Transportern der Niere.

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

### Besondere Patientengruppen

#### Niereninsuffizienz

In einer Einzeldosisstudie (6 Probanden/Gruppe) waren die mittleren AUC von MPA im Plasma bei Patienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) um 28 % - 75 % höher als die mittleren AUC gesunder Personen oder von Patienten mit Niereninsuffizienz geringeren Schweregrades. Die mittlere MPAG-AUC nach Einzeldosen war 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<sub>0-12h</sub> vergleichbar mit derjenigen von Patienten nach der Transplantation, bei denen die Organfunktion nicht verzögert einsetzte. Die durchschnittliche Plasma-MPAG-AUC<sub>0-12h</sub> 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 CellCept erscheint nicht erforderlich.



### Leberinsuffizienz

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 diese Prozesse hängt wahrscheinlich von der jeweiligen Krankheit ab. Lebererkrankungen mit vorwiegender Schädigung der Galle, wie zum Beispiel die primäre biliäre Zirrhose, können sich anders auswirken.

### Kinder und Jugendliche

Bei 49 pädiatrischen Nierentransplantationspatienten (im Alter von 2 bis 18 Jahren), denen oral zweimal täglich 600 mg/m<sup>2</sup> Mycophenolatmofetil verabreicht wurde, wurden die pharmakokinetischen Parameter ausgewertet. Mit dieser Dosis wurden ähnliche MPA-AUC-Werte erreicht wie bei erwachsenen Nierentransplantationspatienten, welche CellCept in einer Dosis von zweimal täglich 1 g in der frühen und späten Posttransplantationsphase erhielten. Die MPA-AUC-Werte waren in der frühen und späten Posttransplantationsphase in allen Altersgruppen ähnlich.

### Ältere Menschen

In der Pharmakokinetik von Mycophenolatmofetil und dessen Metaboliten wurde bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Patienten keine Veränderung festgestellt.

### Patienten, die orale Kontrazeptiva einnehmen

Eine Studie, in der gleichzeitig CellCept (zweimal täglich 1 g) und orale Kontrazeptiva, welche Ethinylestradiol (0,02 mg bis 0,04 mg) und Levonorgestrel (0,05 mg bis 0,20 mg), Desogestrel (0,15 mg) oder Gestoden (0,05 mg bis 0,10 mg) enthalten, verabreicht wurden und welche bei 18 Frauen ohne Transplantat (die keine anderen Immunsuppressiva einnahmen) während 3 aufeinanderfolgenden Menstruationszyklen durchgeführt wurde, zeigte keinen klinisch relevanten Einfluss von CellCept auf die ovulationshemmende Wirkung von oralen Kontrazeptiva. Die Serumspiegel von LH, FSH und Progesteron wurden nicht signifikant beeinflusst. Die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva wurde durch gleichzeitige Anwendung von CellCept nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß 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<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub>) dessen, was bei Herztransplantationspatienten nach Gabe der empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag gefunden wurde.

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

In teratologischen Studien an Ratten und Kaninchen kam es mit 6 mg/kg/Tag bei Ratten bzw. 90 mg/kg/Tag bei Kaninchen zu fetaler Resorption und zu Missbildungen (einschließlich 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 toxikologischen Studien mit Mycophenolatmofetil bei Ratten, Mäusen, Hunden und Affen in erster Linie betroffen waren. Diese Erscheinungen traten bei einer systemischen Verfügbarkeit auf, die der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag für Nierentransplantationspatienten entsprach oder niedriger war. Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden bei Hunden bei einer systemischen Verfügbarkeit beobachtet, die der empfohlenen klinischen Dosis entsprach bzw. niedriger war. Gastrointestinale und renale Nebenwirkungen in Verbindung mit Dehydratation wurden auch bei Affen bei der höchsten Dosis beobachtet (die systemische Verfügbarkeit entsprach der nach Gabe der klinischen Dosis bzw. war größer). Das präklinische Toxizitätsprofil von Mycophenolatmofetil scheint mit den Nebenwirkungen übereinzustimmen, die bei klinischen Studien beim Menschen beobachtet wurden. Dadurch liegen nun für die Patienten maßgebliche Ergebnisse zur Sicherheit vor (siehe Abschnitt 4.8).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

CellCept 1 g/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Sorbitol

Hochdisperses Siliciumdioxid

Natriumcitrat

Entölte Phospholipide aus Sojabohnen

Gemischtes Fruchtaroma

Xanthangummi

Aspartam\* (E951)

Methyl-4-hydroxybenzoat (E218)

Citronensäure

\* enthält Phenylalanin entsprechend 2,78 mg/5 ml Suspension.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist 2 Jahre haltbar.

Nach Zubereitung ist die Suspension zum Einnehmen 2 Monate haltbar.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und zubereitete Suspension: Nicht über 30 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Jede Flasche enthält 35 g Mycophenolatmofetil in 110 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Nach Zubereitung beträgt das Volumen der Suspension 175 ml, das entnehmbare Volumen beträgt 160 ml - 165 ml. 5 ml der rekonstituierten Suspension enthalten 1 g Mycophenolatmofetil.

Ein Adapter sowie 2 Dispenser für Zubereitungen zum Einnehmen sind ebenfalls beigelegt.

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

Es wird empfohlen, CellCept 1 g/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen vor Abgabe an den Patienten von einem Apotheker zubereiten zu lassen. Das Tragen von Einmalhandschuhen bei der Zubereitung der Suspension sowie beim Abwischen der Flasche/Verschlusskappe und der Arbeitsfläche nach der Zubereitung wird empfohlen.

### Herstellung der Suspension

1. Schütteln Sie die verschlossene Flasche mehrmals zur Auflockerung des Pulvers.
2. Messen Sie 94 ml gereinigtes Wasser in einen Messzylinder ab.
3. Füllen Sie ungefähr die Hälfte des gereinigten Wassers in die Flasche. Verschließen Sie die Flasche und schütteln Sie sorgfältig ca. 1 Minute.
4. Füllen Sie die Flasche mit der Restmenge des Wassers auf und schütteln Sie die verschlossene Flasche erneut ca. 1 Minute.
5. Entfernen Sie die kindergesicherte Verschlusskappe. Setzen Sie den Flaschenadapter in den Flaschenhals ein.
6. Verschließen Sie die Flasche wieder fest mit der kindergesicherten Verschlusskappe. Dadurch wird der richtige Sitz des Flaschenadapters in der Flasche sowie die Kindersicherung der Verschlusskappe gewährleistet.
7. Schreiben Sie das Verfalldatum der zubereiteten Suspension auf das Flaschenetikett. (Nach Zubereitung ist die Suspension 2 Monate haltbar.)

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/005/006 CellCept (1 Flasche zu 110 g)

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Februar 1996  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. März 2006

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CellCept 500 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 500 mg Mycophenolatmofetil.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtabletten (Tabletten)

Lilafarbene Tabletten in Caplet-Form, die auf einer Seite die Prägung „CellCept 500“ und auf der anderen den Namen „Roche“ tragen.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

CellCept 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 soll von entsprechend qualifizierten Transplantationsspezialisten eingeleitet und fortgeführt werden.

#### Dosierung

#### Anwendung bei Nierentransplantation

##### *Erwachsene*

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

##### *Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren*

Die empfohlene Dosis Mycophenolatmofetil beträgt 600 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich oral verabreicht (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 2 g). Die Tabletten sollten nur Patienten mit einer Körperoberfläche von mehr als 1,5 m<sup>2</sup> in einer Dosis von zweimal täglich 1 g (Tagesdosis: 2 g) verordnet werden. 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 unter 2 Jahren 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 Behandlung sollte innerhalb von 5 Tagen nach der Transplantation eingeleitet werden. Die empfohlene Dosis für Herztransplantationspatienten beträgt zweimal täglich 1,5 g (Tagesdosis: 3 g).

#### *Kinder und Jugendliche*

Zu pädiatrischen Herztransplantationspatienten liegen keine Daten vor.

### Anwendung bei Lebertransplantation

#### *Erwachsene*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Zu pädiatrischen Lebertransplantationspatienten liegen keine Daten vor.

### Anwendung bei besonderen Patientengruppen

#### *Ältere Menschen*

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

#### *Niereninsuffizienz*

Bei Nierentransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sind außerhalb der unmittelbaren postoperativen Periode Dosen von mehr als 1 g zweimal täglich zu vermeiden. Diese Patienten sollen zudem sorgfältig überwacht werden. Bei Patienten mit verzögertem Funktionseintritt des Nierentransplantats nach der Operation ist keine Anpassung der Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). 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 Transplantatabstoßung führt nicht zu einer Änderung der Pharmakokinetik von MPA; eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Anwendung von CellCept ist nicht erforderlich. Es liegt kein Grund für eine Dosisanpassung von CellCept nach Herztransplantatabstoßung vor. Pharmakokinetische Daten bei Lebertransplantatabstoßung liegen nicht vor.

#### *Kinder und Jugendliche*

Es liegen keine Daten zur Behandlung einer ersten oder refraktären Abstoßungsreaktion bei pädiatrischen Transplantationspatienten vor.

## Art der Anwendung

### Zum Einnehmen

*Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels*  
Da Mycophenolatmofetil bei Ratten und Kaninchen eine teratogene Wirkung gezeigt hat, sollten die Tabletten nicht zerdrückt werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- CellCept darf bei Patienten, die überempfindlich gegen Mycophenolatmofetil, Mycophenolsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile sind, nicht angewendet werden. Überempfindlichkeitsreaktionen gegen CellCept wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).
- CellCept darf bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode verwenden, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).
- Eine CellCept Behandlung darf bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne Vorlage eines Schwangerschaftstestergebnisses nicht begonnen werden, um eine unbeabsichtigte Anwendung während der Schwangerschaft auszuschließen (siehe Abschnitt 4.6).
- CellCept darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn keine geeignete alternative Behandlung zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 4.6).
- CellCept 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 CellCept, 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 CellCept, 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 Leukoenzephalopathie [PML]) ein. Fälle von Hepatitis durch Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Reaktivierung sind bei Virusträgern unter Anwendung von Immunsuppressiva berichtet worden. Diese Infektionen sind häufig mit einer hohen immunsuppressiven Gesamtbelastung verbunden und können zu einer schwerwiegenden oder tödlichen Erkrankung führen, die Ärzte bei immunsupprimierten Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder neurologischen Symptomen differentialdiagnostisch in Betracht ziehen müssen. Mycophenolsäure hat eine zytostatische Wirkung auf B- und T-Lymphozyten, daher kann COVID-19 mit höheren Schweregraden auftreten, und geeignete klinische Maßnahmen sind in Betracht zu ziehen.

Bei Patienten, die CellCept in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, ist über Hypogammaglobulinämie in Verbindung mit wiederkehrenden Infektionen berichtet worden. In einigen dieser Fälle führte die Umstellung von CellCept auf ein alternatives Immunsuppressivum zu

einer Normalisierung der Serum-IgG-Werte. Bei Patienten mit wiederkehrenden Infektionen, die mit CellCept 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 CellCept in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, sind Fälle von Bronchiektasie berichtet worden. In einigen dieser Fälle führte die Umstellung von CellCept 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 mit CellCept behandelt werden, sind bezüglich des Auftretens einer Neutropenie zu überwachen, die auf CellCept selbst, auf die Begleitmedikation, virale Infektionen oder eine Kombination dieser Ursachen zurückzuführen sein kann. Bei Patienten, die mit CellCept behandelt werden, soll ein komplettes Blutbild während des ersten Monats der Behandlung wöchentlich, während des zweiten und dritten Monats der Behandlung zweimal pro Monat und dann monatlich für die restlichen 9 Monate des ersten Behandlungsjahres erhoben werden. Wenn sich eine Neutropenie entwickelt (absolute Neutrophilen-Zahl  $< 1,3 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ ), könnte es angebracht sein, die Behandlung abubrechen oder zu unterbrechen.

Fälle von Erythroblastopenien (pure red cell aplasia [PRCA]) wurden bei Patienten, die mit CellCept 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 CellCept reversibel sein. Bei Transplantationspatienten sollte eine Änderung der Behandlung mit CellCept nur unter geeigneter Kontrolle vorgenommen werden, um das Risiko einer Abstoßungsreaktion so gering wie möglich zu halten (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

### Verdauungstrakt

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

CellCept 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 nicht angewandt 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 CellCept 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, zusätzliche Gabe oder Absetzen eines wechselwirkenden Arzneimittels).

Es wird empfohlen, CellCept 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 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 % bis 49 %) und kongenitale Missbildungen (geschätzte Rate 23 % bis 27 %) sind nach MMF-Exposition in der Schwangerschaft berichtet worden. Daher ist CellCept 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 CellCept 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 CellCept 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 soll 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 mit Mycophenolat keinen Samen spenden.

### Natriumgehalt

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Aciclovir

Im Vergleich zur alleinigen Gabe von Aciclovir wurden höhere Plasmakonzentrationen von Aciclovir beobachtet, wenn Mycophenolatmofetil 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 dessen 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 CellCept 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 CellCept und Protonenpumpeninhibitoren und Patienten, die mit CellCept 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 CellCept mit Magnesium- und Aluminiumhydroxid weitaus geringer war als bei gleichzeitiger Anwendung von CellCept mit Protonenpumpeninhibitoren.

### Arzneimittel, die den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen (z. B. Colestyramin, Ciclosporin A, Antibiotika)

Vorsicht ist aufgrund ihres Potenzials, die Wirksamkeit von CellCept zu reduzieren, bei Arzneimitteln geboten, die den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen.

### 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 CellCept zu reduzieren, ist bei gleichzeitiger Anwendung Vorsicht geboten.

### 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 CsA abgebrochen wird. CsA beeinflusst den enterohepatischen Kreislauf von MPA, was bei Nierentransplantationspatienten, die mit CellCept und CsA behandelt werden, im Vergleich zu Patienten, die Sirolimus oder Belatacept und vergleichbare Dosen von CellCept 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  $\beta$ -Glucuronidase-bildende Bakterien im Darm eliminieren (z. B. Antibiotika aus den Klassen der Aminoglykoside, Cephalosporine, Fluorchinolone und Penicilline), können den enterohepatischen Kreislauf von MPAG/MPA beeinflussen und dadurch die systemische MPA-Exposition verringern. Zu folgenden Antibiotika liegen Informationen vor:

### Ciprofloxacin oder Amoxicillin plus Clavulansäure

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

### Isavuconazol

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

### Telmisartan

Die gleichzeitige Anwendung von Telmisartan und CellCept führte zu einer Verringerung der MPA-Konzentrationen von ungefähr 30 %. Telmisartan beeinflusst die Ausscheidung von MPA durch eine Verstärkung der PPAR-Gamma-Expression (Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren Gamma), was wiederum zu einer verstärkten Uridindiphosphat-Glucuryltransferase Isoform 1A9 (UGT1A9)-

Expression und -Aktivität führt. Bei einem Vergleich der Transplantatabstoßungsraten, Transplantatverlusten oder Nebenwirkungsprofilen zwischen CellCept 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 CellCept (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 CellCept nicht erforderlich. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, denen CellCept und Ganciclovir oder dessen Prodrugs, z. B. Valganciclovir, gleichzeitig verabreicht werden, sind die Dosierungsempfehlungen für Ganciclovir zu beachten und die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden.

#### Orale Kontrazeptiva

Die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva wurden durch gleichzeitige Verabreichung von CellCept nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß beeinflusst (siehe auch Abschnitt 5.2).

#### Rifampicin

Bei Patienten, die kein Ciclosporin einnehmen, führte die gleichzeitige Anwendung von CellCept und Rifampicin zu einem Abfall der MPA-Exposition ( $AUC_{0-12h}$ ) um 18 % bis 70 %. Es wird empfohlen, die MPA-Exposition zu überwachen und die Dosis von CellCept entsprechend anzupassen, um die klinische Wirksamkeit aufrechtzuerhalten, wenn gleichzeitig Rifampicin verabreicht wird.

#### Sevelamer

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

#### Tacrolimus

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

#### Lebendimpfstoffe

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

#### 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 CellCept 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

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

Patientinnen im 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 CellCept Behandlung müssen Frauen im gebärfähigen Alter zwei negative Serum- oder Urin-Schwangerschaftstests mit einer Sensitivität von mindestens 25 mIE/ml vorweisen, um eine unbeabsichtigte Exposition eines Embryos gegenüber Mycophenolat auszuschließen. Es wird empfohlen, 8 – 10 Tage nach dem ersten Test den zweiten Test durchzuführen. Wenn es bei Transplantaten verstorbener Spender nicht möglich ist, zwei Tests im Abstand von 8 – 10 Tagen vor Behandlungsbeginn durchzuführen (aufgrund der zeitlich nicht planbaren Verfügbarkeit eines Transplantats), muss ein Schwangerschaftstest unmittelbar vor Behandlungsbeginn und ein weiterer Test 8 – 10 Tage danach durchgeführt werden. Schwangerschaftstests sollen wiederholt werden, falls klinisch indiziert (z. B. nachdem eine Verhütungslücke berichtet wurde). Die Ergebnisse aller Schwangerschaftstests 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 CellCept in Kombination mit anderen Immunsuppressiva während der Schwangerschaft behandelten Patienten, über angeborene Missbildungen, einschließlich multipler Missbildungen, berichtet. Die folgenden Missbildungen wurden am häufigsten berichtet:

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

Zusätzlich gab es einzelne Berichte über folgende Missbildungen:

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

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

### Stillzeit

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

### Männer

Die begrenzten verfügbaren klinischen Daten deuten nicht darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für Missbildungen oder Fehlgeburten infolge einer Mycophenolatmofetil-Exposition des Vaters besteht.

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

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

### Fertilität

Mycophenolatmofetil beeinflusste in oralen Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag die Fertilität männlicher Ratten nicht. Die systemische Verfügbarkeit dieser Dosis entspricht dem 2- bis 3-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag für Nierentransplantationspatienten und der 1,3- bis 2-

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

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

CellCept hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

CellCept kann Somnolenz, Verwirrung, Benommenheit, Tremor oder Hypotonie verursachen. Deswegen werden Patienten darauf hingewiesen, vorsichtig zu sein, wenn sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

##### Tabelle der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrung nach Markteinführung sind in Tabelle 1 nach MedDRA Systemorganklasse und dazugehörigen Häufigkeitskategorien aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrundegelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ). Aufgrund der beobachteten großen Unterschiede in der Häufigkeit bestimmter Nebenwirkungen in den unterschiedlichen Transplantationsindikationen ist die Häufigkeit für Patienten mit Nieren-, Leber- und Herztransplantation separat aufgeführt.

**Tabelle 1: Nebenwirkungen**

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

<b>Nebenwirkung (MedDRA) Systemorganklasse</b>	<b>Nierentransplantation</b>	<b>Lebertransplantation</b>	<b>Herztransplantation</b>
	Häufigkeit	Häufigkeit	Häufigkeit
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>			
Verwirrung	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Depression	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Schlaflosigkeit	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Erregung	Gelegentlich	Häufig	Sehr häufig
Angst	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Abnormes Denken	Gelegentlich	Häufig	Häufig
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			
Benommenheit	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Kopfschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypertonie	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Parästhesie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Somnolenz	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Tremor	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Konvulsion	Häufig	Häufig	Häufig
Dysgeusie	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
<b>Herzerkrankungen</b>			
Tachykardie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
<b>Gefäßerkrankungen</b>			
Hypertonie	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypotonie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Lymphozele	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Venenthrombose	Häufig	Häufig	Häufig
Vasodilatation	Häufig	Häufig	Sehr häufig
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			
Bronchiektase	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Husten	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Dyspnoe	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Interstitielle Lungenerkrankung	Gelegentlich	Sehr selten	Sehr selten
Pleuraerguss	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Lungenfibrose	Sehr selten	Gelegentlich	Gelegentlich



<b>Nebenwirkung (MedDRA) Systemorganklasse</b>	<b>Nierentransplantation</b>	<b>Lebertransplantation</b>	<b>Herztransplantation</b>
	Häufigkeit	Häufigkeit	Häufigkeit
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>			
Aufgeblähter Bauch	Häufig	Sehr häufig	Häufig
Bauchschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Kolitis	Häufig	Häufig	Häufig
Verstopfung	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Verminderter Appetit	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Diarrhö	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Dyspepsie	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Ösophagitis	Häufig	Häufig	Häufig
Aufstoßen	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
Flatulenz	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Gastritis	Häufig	Häufig	Häufig
Gastrointestinale Blutung	Häufig	Häufig	Häufig
Gastrointestinales Geschwür	Häufig	Häufig	Häufig
Zahnfleischhyper- plasie	Häufig	Häufig	Häufig
Ileus	Häufig	Häufig	Häufig
Geschwürbildung im Mund	Häufig	Häufig	Häufig
Übelkeit	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Pankreatitis	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich
Stomatitis	Häufig	Häufig	Häufig
Erbrechen	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			
Überempfindlichkeit	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Hypogammaglobulin- ämie	Gelegentlich	Sehr selten	Sehr selten
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			
Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut	Häufig	Häufig	Häufig
Erhöhter Laktat- Dehydrogenase-Wert im Blut	Häufig	Gelegentlich	Sehr häufig
Erhöhter Leberenzymwert	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hepatitis	Häufig	Sehr häufig	Gelegentlich
Hyperbilirubinämie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Ikterus	Gelegentlich	Häufig	Häufig

<b>Nebenwirkung (MedDRA) Systemorganklasse</b>	<b>Nierentransplantation</b>	<b>Lebertransplantation</b>	<b>Herztransplantation</b>
	Häufigkeit	Häufigkeit	Häufigkeit
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>			
Akne	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Alopezie	Häufig	Häufig	Häufig
Exanthem	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypertrophie der Haut	Häufig	Häufig	Sehr häufig
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>			
Arthralgie	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Muskelschwäche	Häufig	Häufig	Sehr häufig
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			
Erhöhter Kreatininwert im Blut	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Erhöhter Blut-Harnstoff-Wert	Gelegentlich	Sehr häufig	Sehr häufig
Hämaturie	Sehr häufig	Häufig	Häufig
Niereninsuffizienz	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			
Asthenie	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Schüttelfrost	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Ödem	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hernie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Unwohlsein	Häufig	Häufig	Häufig
Schmerzen	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Fieber	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
<i>De-novo-Purinsynthesehemmer assoziiertes akutes inflammatorisches Syndrom (de novo purine synthesis inhibitors associated acute inflammatory syndrome)</i>	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Malignome

Patienten, die unter Behandlung mit Immunsuppressiva stehen und hierzu eine Kombination von Arzneimitteln, einschließlich CellCept, erhalten, sind einem erhöhten Risiko von Lymphomen und anderen Malignomen, insbesondere der Haut, ausgesetzt (siehe Abschnitt 4.4).

Sicherheitsdaten über 3 Jahre ergaben bei Nieren- und Herztransplantationspatienten im Vergleich zu den 1-Jahresdaten keine unerwarteten Veränderungen bei der Malignominzidenz.

Lebertransplantationspatienten wurden mindestens 1 Jahr, aber weniger als 3 Jahre nachbeobachtet.

#### Infektionen

Alle mit Immunsuppressiva behandelten Patienten sind einem erhöhten Risiko für bakterielle, virale und Pilz-Infektionen ausgesetzt (davon können einige einen tödlichen Ausgang haben), einschließlich

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

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Zytopenien, einschließlich Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie und Panzytopenie sind bekannte Risiken, die mit Mycophenolatmofetil in Verbindung stehen und zum Auftreten von Infektionen und Blutungen führen oder dazu beitragen können (siehe Abschnitt 4.4). Agranulozytose und Neutropenie wurden berichtet. Deswegen wird eine regelmäßige Überwachung der mit CellCept behandelten Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Bei mit CellCept behandelten Patienten gab es Berichte von aplastischer Anämie und Knochenmarkinsuffizienz, davon einige mit tödlichem Ausgang.

Fälle von Erythroblastopenien (pure red cell aplasia [PRCA]) wurden bei Patienten, die mit CellCept behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Einzelfälle abnormaler Morphologie neutrophiler Granulozyten, wie die erworbene Pelger-Huët-Anomalie, wurden bei Patienten, die mit CellCept behandelt wurden, beobachtet. Diese Veränderungen sind nicht mit einer Funktionseinschränkung der neutrophilen Granulozyten verbunden. Diese Veränderungen können bei Blutuntersuchungen eine „Linksverschiebung“ bei der Reifung der neutrophilen Granulozyten vermuten lassen, die bei immunsupprimierten Patienten, wie Patienten, die CellCept erhalten, versehentlich als Infektion interpretiert werden kann.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Die schwerwiegendsten gastrointestinalen Erkrankungen waren Geschwüre und Blutungen. Hierbei handelt es sich um bekannte mit Mycophenolatmofetil in Verbindung stehende Risiken. Geschwüre an Mund, Ösophagus, Duodenum und Darm, die oft mit Blutungen als Komplikation verbunden sind, genauso wie Hämatemese, Melaena und hämorrhagische Formen von Gastritis und Kolitis wurden während der klinischen Zulassungsstudien häufig berichtet. Die häufigsten gastrointestinalen Beschwerden waren jedoch Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Endoskopische Untersuchungen von Patienten mit Diarrhö, die mit der Anwendung von CellCept in Zusammenhang steht, haben einzelne Fälle von intestinaler villöser Atrophie gezeigt (siehe Abschnitt 4.4).

#### Überempfindlichkeit

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich angioneurotischem Ödem und anaphylaktischer Reaktion, gemeldet.

#### Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

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

#### Kongenitale Erkrankungen

Nach der Markteinführung wurden bei Kindern von mit CellCept 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 CellCept mit anderen Immunsuppressiva erhielten, gab es Einzelfallberichte über interstitielle Lungenerkrankungen und Lungenfibrosen, von

denen einige einen tödlichen Ausgang hatten. Bei Kindern und Erwachsenen ist auch Bronchiektasie berichtet worden.

#### Erkrankungen des Immunsystems

Bei Patienten, die CellCept in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, ist Hypogammaglobulinämie berichtet worden.

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Ödeme, einschließlich periphere, Gesichts- und Scrotalödeme wurden während der Zulassungsstudien sehr häufig berichtet. Schmerzen der Skelettmuskulatur, darunter Myalgie und Nacken- und Rückenschmerzen wurden ebenfalls sehr häufig berichtet.

Ein *De-novo*-Purinsynthesehemmer assoziiertes akutes inflammatorisches Syndrom wurde aus Erfahrungen nach der Markteinführung als paradoxe proinflammatorische Reaktion beschrieben, die mit Mycophenolatmofetil und Mycophenolsäure assoziiert und durch Fieber, Arthralgie, Arthritis, Muskelschmerzen und erhöhte Entzündungsmarker charakterisiert ist. Fallberichte aus der Literatur zeigten eine rasche Verbesserung nach Absetzen des Arzneimittels.

#### Besondere Patientengruppen

##### Kinder und Jugendliche

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

##### Ältere Menschen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) können grundsätzlich einem höheren Risiko für Nebenwirkungen aufgrund von Immunsuppression unterliegen. Für ältere Patienten, die CellCept 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.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 CellCept 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 Colestyramin 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 selektiver, nicht kompetitiver und reversibler IMPDH-Hemmer und hemmt daher den *De-novo*-Weg der Guanosis-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.

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

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Mycophenolatmofetil schnell und zu einem großen Teil resorbiert und in einer vollständigen präsystemischen Metabolisierung in MPA, den aktiven Metaboliten, umgewandelt. Wie durch die Suppression der akuten Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation gezeigt werden konnte, korreliert die immunsuppressive Wirkung von CellCept 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 Resorptionsgrad (MPA-AUC) von Mycophenolatmofetil wurde durch Nahrung nicht beeinflusst, wenn das Präparat in Dosen von zweimal täglich 1,5 g an Nierentransplantationspatienten verabreicht wurde. Hingegen nahm die  $C_{\max}$  von MPA in 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 Colestyramin (4 g dreimal täglich) verabreicht wird, was auf einen ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf hinweist. In klinisch relevanten Konzentrationen ist Mycophenolsäure zu 97 % an Plasmaalbumin gebunden. In der frühen Posttransplantationsphase (< 40 Tage nach Transplantation) lag die mittlere MPA-AUC der Nieren-, Herz- und Lebertransplantationspatienten um ca. 30 % und die  $C_{\max}$  um ca. 40 % unter den entsprechenden Werten der späten Posttransplantationsphase (3 - 6 Monate nach Transplantation).

#### Biotransformation

MPA wird hauptsächlich durch Glucuronyltransferase (Isoform UGT1A9) in inaktives phenolisches MPA-Glucuronid (MPAG) umgewandelt. *In vivo* wird MPAG über den enterohepatischen Kreislauf

wieder in freies MPA umgewandelt. Acylglucuronid (AcMPAG) wird ebenfalls geringfügig gebildet. AcMPAG ist pharmakologisch wirksam und steht im Verdacht, für einige der Nebenwirkungen von MMF verantwortlich zu sein (Diarrhö, Leukopenie).

### Elimination

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 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 Resorptionsprozess beschränkt zu sein. In der Niere interagieren MPA und deren Metabolite wirksam mit den Organo-Anion-Transportern der Niere.

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

### Besondere Patientengruppen

#### Niereninsuffizienz

In einer Einzeldosisstudie (6 Probanden/Gruppe) waren die mittleren AUC von MPA im Plasma bei Patienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) um 28 % - 75 % höher als die mittleren AUC gesunder Personen oder von Patienten mit Niereninsuffizienz geringeren Schweregrades. Die mittlere MPAG-AUC nach Einzeldosen war 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<sub>0-12h</sub> vergleichbar mit derjenigen von Patienten nach der Transplantation, bei denen die Organfunktion nicht verzögert einsetzte. Die durchschnittliche Plasma-MPAG-AUC<sub>0-12h</sub> 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 CellCept erscheint nicht erforderlich.

#### Leberinsuffizienz

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 diese Prozesse hängt wahrscheinlich von der jeweiligen Krankheit ab. Lebererkrankungen mit vorwiegender Schädigung der Galle, wie zum Beispiel die primäre biliäre Zirrhose, können sich anders auswirken.

#### Kinder und Jugendliche

Bei 49 pädiatrischen Nierentransplantationspatienten (im Alter von 2 bis 18 Jahren), denen oral zweimal täglich 600 mg/m<sup>2</sup> Mycophenolatmofetil verabreicht wurde, wurden die pharmakokinetischen Parameter ausgewertet. Mit dieser Dosis wurden ähnliche MPA-AUC-Werte erreicht wie bei erwachsenen Nierentransplantationspatienten, welche CellCept in einer Dosis von zweimal täglich 1 g in der frühen und späten Posttransplantationsphase erhielten. Die MPA-AUC-Werte waren in der frühen und späten Posttransplantationsphase in allen Altersgruppen ähnlich.

#### Ältere Menschen

In der Pharmakokinetik von Mycophenolatmofetil und dessen Metaboliten wurde bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Patienten keine Veränderung festgestellt.

#### Patienten, die orale Kontrazeptiva einnehmen

Eine Studie, in der gleichzeitig CellCept (zweimal täglich 1 g) und orale Kontrazeptiva, welche Ethinylestradiol (0,02 mg bis 0,04 mg) und Levonorgestrel (0,05 mg bis 0,20 mg), Desogestrel (0,15 mg) oder Gestoden (0,05 mg bis 0,10 mg) enthalten, verabreicht wurden und welche bei 18 Frauen ohne Transplantat (die keine anderen Immunsuppressiva einnahmen) während 3 aufeinanderfolgenden Menstruationszyklen durchgeführt wurde, zeigte keinen klinisch relevanten Einfluss von CellCept auf die ovulationshemmende Wirkung von oralen Kontrazeptiva. Die Serumspiegel von LH, FSH und Progesteron wurden nicht signifikant beeinflusst. Die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva wurde durch gleichzeitige Anwendung von CellCept nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß 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<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub>) dessen, was bei Herztransplantationspatienten nach Gabe der empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag gefunden wurde.

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

In teratologischen Studien an Ratten und Kaninchen kam es mit 6 mg/kg/Tag bei Ratten bzw. 90 mg/kg/Tag bei Kaninchen zu fetaler Resorption und zu Missbildungen (einschließlich 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 toxikologischen Studien mit Mycophenolatmofetil bei Ratten, Mäusen, Hunden und Affen in erster Linie betroffen waren. Diese Erscheinungen traten bei einer systemischen Verfügbarkeit auf, die der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag für Nierentransplantationspatienten entsprach oder niedriger war. Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden bei Hunden bei einer systemischen Verfügbarkeit beobachtet, die der empfohlenen klinischen Dosis entsprach bzw. niedriger war. Gastrointestinale und renale Nebenwirkungen in Verbindung mit Dehydratation wurden auch bei Affen bei der höchsten Dosis beobachtet (die systemische Verfügbarkeit entsprach der nach Gabe der klinischen Dosis bzw. war größer). Das präklinische Toxizitätsprofil von Mycophenolatmofetil scheint mit den Nebenwirkungen übereinzustimmen, die bei klinischen Studien beim Menschen beobachtet wurden. Dadurch liegen nun für die Patienten maßgebliche Ergebnisse zur Sicherheit vor (siehe Abschnitt 4.8).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### CellCept Tabletten

Mikrokristalline Cellulose  
Povidon (K 90)  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat

#### Überzug der Tablette

Hypromellose  
Hyprolose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400  
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)  
Eisen(III)-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung aus PVC/Aluminiumfolie  
CellCept Filmtabletten zu 500 mg: 1 Packung enthält 50 Tabletten (in Blisterpackungen zu 10 Stück).  
1 Bündelpackung enthält 150 (3 Packungen mit 50) Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.



## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/005/002 CellCept (50 Tabletten)  
EU/1/96/005/004 CellCept (150 [3 x 50] Tabletten [Bündelpackung])

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Februar 1996  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. März 2006

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

- CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
- CellCept 1 g/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen:

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland.

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

- CellCept 250 mg Kapseln
- CellCept 500 mg Filmtabletten

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Nicht zutreffend.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms und einen Nachbeobachtungsfragebogen bei Schwangerschaften, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und jegliche andere Aspekte des Programms mit der zuständigen nationalen Behörde vereinbaren.

Das Ziel des Schulungsprogramms ist die Gewährleistung, dass sich die Angehörigen der Gesundheitsberufe und die Patienten über die Teratogenität und Mutagenität, die Notwendigkeit von Schwangerschaftstests vor Beginn einer Behandlung mit CellCept, die Vorgaben zur Verhütung für männliche und weibliche Patienten bewusst sind und wissen, was im Falle einer Schwangerschaft während einer Behandlung mit CellCept zu tun ist.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem CellCept im Verkehr ist, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe, die CellCept voraussichtlich verschreiben oder verabreichen, sowie Patienten, die CellCept voraussichtlich anwenden, folgende Schulungsmaterialien erhalten:

- Schulungsmaterial für den Arzt
- Informationspaket für den Patienten

Das Schulungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe sollte enthalten:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)
- Einen Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe

Das Informationspaket für Patienten sollte enthalten:

- Die Packungsbeilage
- Einen Leitfaden für Patienten

Das Schulungsmaterial soll folgende Kernelemente enthalten:

Gesonderte Leitfäden für Ärzte und Patienten sollen zur Verfügung gestellt werden. Für die Patienten soll der Text für Männer und Frauen entsprechend getrennt werden. Diese Leitfäden sollen folgende Bereiche umfassen:

- Der Leser wird in jedem Leitfaden in einer Einführung über den Zweck des Leitfadens informiert. Es wird ihm gesagt, dass eine fetale Exposition verhindert werden muss und wie das Risiko von Missbildungen und Fehlgeburten im Zusammenhang mit Mycophenolatmofetil zu verringern ist. Es wird erklärt, dass, obwohl dieser Leitfaden sehr wichtig ist, er keine vollumfängliche Information über Mycophenolatmofetil enthält und dass die Fachinformation (für Angehörige von Gesundheitsberufen) und die Packungsbeilage (für Patienten), die mit dem Arzneimittel ausgehändigt wird, ebenfalls sorgfältig zu lesen ist.
- Hintergrundinformationen über die Teratogenität und Mutagenität von Mycophenolatmofetil beim Menschen. Dieser Abschnitt wird wichtige Hintergrundinformationen bezüglich der Teratogenität und Mutagenität von Mycophenolatmofetil enthalten. Es werden Details über die Art und das Ausmaß des Risikos in Übereinstimmung mit der zur Verfügung gestellten Fachinformation bereitgestellt. Die in diesem Abschnitt gelieferten Informationen unterstützen das richtige Verständnis des Risikos und erklären die Gründe für die folgenden Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen. In den Leitfäden soll auch erwähnt werden, dass Patienten dieses Arzneimittel keiner anderen Person weitergeben dürfen.
- Beratung von Patienten: Dieser Abschnitt wird die Bedeutung einer vollständigen Information und eines laufenden Austauschs zwischen Patient und Arzt über die Risiken bei einer Schwangerschaft im Zusammenhang mit Mycophenolatmofetil und die entsprechenden Strategien zu dessen Minimierung hervorheben, einschließlich – gegebenenfalls – alternativer Behandlungsmöglichkeiten. Die Notwendigkeit, eine Schwangerschaft zu planen, wird betont.
- Die Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu verhindern: Vorgaben zur Verhütung für Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter vor, während und nach einer Behandlung mit Mycophenolatmofetil. Vorgaben zur Verhütung für sexuell aktive männliche Patienten (einschließlich Männer mit Vasektomie) und weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter werden dargelegt. Die Notwendigkeit zur Verhütung vor, während und nach einer Behandlung mit Mycophenolatmofetil, inklusive Details zur Dauer während der die Verhütung nach Absetzen der Therapie weitergeführt werden muss, wird eindeutig dargestellt.

Außerdem soll der Text, der für Frauen bestimmt ist, die Anforderungen eines Schwangerschaftstests vor und während einer Behandlung mit Mycophenolatmofetil erläutern; dazu gehören die Hinweise auf zwei negative Schwangerschaftstests vor Beginn der Behandlung und die Wichtigkeit des Zeitpunktes dieser Tests. Die Notwendigkeit für nachfolgende Schwangerschaftstests während einer Behandlung wird ebenfalls erklärt.

- Hinweis, dass Patienten während der Behandlung und für mindestens 6 Wochen nach Abbruch der Behandlung mit Mycophenolatmofetil kein Blut spenden dürfen. Des Weiteren dürfen Männer während der Behandlung und für 90 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Mycophenolatmofetil keinen Samen spenden.
- Hinweis zu Maßnahmen, wenn eine Schwangerschaft während oder kurz nach einer Behandlung mit Mycophenolatmofetil eintritt oder vermutet wird. Patienten werden informiert, dass sie mit der Einnahme von Mycophenolatmofetil nicht aufhören sollen, sondern umgehend ihren Arzt kontaktieren müssen. Es wird erklärt, dass basierend auf einer Bewertung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses die richtige Vorgehensweise von Fall zu Fall im Gespräch zwischen dem behandelnden Arzt und dem Patienten bestimmt wird.

Des Weiteren soll ein Nachbeobachtungsfragebogen bei Schwangerschaft mit der nationalen zuständigen Behörde vereinbart werden. Dieser Bogen soll Details zur Exposition während der Schwangerschaft, mitsamt Zeitintervall und Dosis; Dauer der Behandlung vor und während der Schwangerschaft; Begleitmedikationen; bekannte teratogene Risiken und vollumfängliche Details zu kongenitalen Missbildungen enthalten.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### FALTSCHACHTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CellCept 250 mg Hartkapseln  
Mycophenolatmofetil

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 250 mg Mycophenolatmofetil.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 Hartkapseln  
300 Hartkapseln

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Mit den Kapseln sollte vorsichtig hantiert werden  
Kapseln nicht öffnen oder zerbrechen  
Das in den Kapseln enthaltene Pulver nicht einatmen  
Berührung des in den Kapseln enthaltenen Pulvers mit der Haut vermeiden

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen



**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/005/001 100 Hartkapseln  
EU/1/96/005/003 300 Hartkapseln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

cellcept 250 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL FÜR DIE BÜNDELPACKUNG (MIT BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CellCept 250 mg Hartkapseln  
Mycophenolatmofetil

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Kapsel enthält 250 mg Mycophenolatmofetil.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Bündelpackung: 300 (3 Packungen mit 100) Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Mit den Kapseln sollte vorsichtig hantiert werden  
Kapseln nicht öffnen oder zerbrechen  
Das in den Kapseln enthaltene Pulver nicht einatmen  
Berührung des in den Kapseln enthaltenen Pulvers mit der Haut vermeiden

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/005/007

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

cellcept 250 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**INNERE FALTSCHACHTEL FÜR DIE BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CellCept 250 mg Hartkapseln  
Mycophenolatmofetil

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Kapsel enthält 250 mg Mycophenolatmofetil.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

100 Hartkapseln. Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Mit den Kapseln sollte vorsichtig hantiert werden  
Kapseln nicht öffnen oder zerbrechen  
Das in den Kapseln enthaltene Pulver nicht einatmen  
Berührung des in den Kapseln enthaltenen Pulvers mit der Haut vermeiden

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/005/007

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

cellcept 250 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERFOLIE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CellCept 250 mg Kapseln  
Mycophenolatmofetil

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration GmbH

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### FALTSCHACHTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats  
Mycophenolatmofetil

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 500 mg Mycophenolatmofetil als Hydrochlorid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Außerdem enthalten: Polysorbat 80, Citronensäure, Salzsäure und Natriumchlorid.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats  
4 Durchstechflaschen

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten  
Nur zur intravenösen Infusion  
Vor Gebrauch rekonstituieren und verdünnen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Hautkontakt mit der Infusionslösung vermeiden

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis  
Haltbarkeit nach Rekonstitution: 3 Stunden

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/005/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats  
Mycophenolatmofetil  
Nur zur intravenösen Infusion

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG FALTSCHACHTEL

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CellCept 1 g/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Mycophenolatmofetil

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Flasche enthält 35 g Mycophenolatmofetil in 110 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

5 ml Suspension enthalten nach Zubereitung 1 g Mycophenolatmofetil.

Das nutzbare Volumen der zubereiteten Lösung beträgt 160 – 165 ml.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Außerdem enthalten: Aspartam (E 951) und Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218).

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

1 Flasche, 1 Flaschenadapter und 2 Dispenser für Zubereitungen zum Einnehmen

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

Zum Einnehmen nach Rekonstitution

Flasche vor Gebrauch gut schütteln

**Es wird empfohlen, die Suspension vor Abgabe an den Patienten von einem Apotheker rekonstituieren zu lassen**

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Vor der Herstellung das Pulver nicht einatmen und Hautkontakt vermeiden

Hautkontakt mit der zubereiteten Suspension vermeiden

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis  
Haltbarkeit nach Rekonstitution: 2 Monate

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/005/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

cellcept 1 g/5 ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS****FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CellCept 1 g/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Mycophenolatmofetil

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Flasche enthält 35 g Mycophenolatmofetil in 110 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.  
5 ml Suspension enthalten nach Zubereitung 1 g Mycophenolatmofetil.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Außerdem enthalten: Aspartam (E 951) und Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218).

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Zum Einnehmen nach Rekonstitution

Flasche vor Gebrauch gut schütteln

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Vor der Herstellung das Pulver nicht einatmen und Hautkontakt vermeiden  
Hautkontakt mit der zubereiteten Suspension vermeiden

**8. VERFALLDATUM**

verw. bis  
Haltbarkeit nach Rekonstitution: 2 Monate  
verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/005/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CellCept 500 mg Filmtabletten  
Mycophenolatmofetil

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 500 mg Mycophenolatmofetil.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

50 Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Zum Einnehmen  
Tabletten nicht zerbrechen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Mit den Tabletten sollte vorsichtig hantiert werden

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/005/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

cellcept 500 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL FÜR BÜNDELPACKUNG (MIT BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CellCept 500 mg Filmtabletten  
Mycophenolatmofetil

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 500 mg Mycophenolatmofetil.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Bündelpackung: 150 (3 Packungen mit 50) Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Zum Einnehmen  
Tabletten nicht zerbrechen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Mit den Tabletten sollte vorsichtig hantiert werden

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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



**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/005/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

cellcept 500 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR DIE BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CellCept 500 mg Filmtabletten  
Mycophenolatmofetil

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 500 mg Mycophenolatmofetil.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

50 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Zum Einnehmen  
Tabletten nicht zerbrechen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Mit den Tabletten sollte vorsichtig hantiert werden

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/005/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

cellcept 500 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERFOLIE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CellCept 500 mg Tabletten  
Mycophenolatmofetil

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration GmbH

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### CellCept 250 mg Hartkapseln Mycophenolatmofetil

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist CellCept und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von CellCept beachten?
3. Wie ist CellCept einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist CellCept aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist CellCept und wofür wird es angewendet?

CellCept enthält Mycophenolatmofetil.

- Es gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten „Immunsuppressiva“.
- CellCept wird verwendet, um zu verhindern, dass Ihr Körper ein verpflanztes Organ abstößt:
- Eine Niere, ein Herz oder eine Leber.
- CellCept sollte in Verbindung mit anderen Arzneimitteln verwendet werden:
- Ciclosporin und Corticosteroide.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von CellCept beachten?

##### WARNUNG

Mycophenolat führt zu Missbildungen und Fehlgeburten. Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie vor Beginn der Behandlung einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und die Anweisungen Ihres Arztes zur Verhütung befolgen.

Ihr Arzt wird Sie mündlich informieren und Ihnen eine gedruckte Informationsbroschüre mitgeben, die insbesondere auf die Wirkungen von Mycophenolat auf ungeborene Babys eingeht. Lesen Sie die Informationen sorgfältig durch und halten Sie sich an die Anweisungen. Wenn Sie die Anweisungen nicht vollständig verstehen, bitten Sie Ihren Arzt, Ihnen diese erneut zu erklären, bevor Sie mit der Einnahme von Mycophenolat beginnen. Beachten Sie ebenfalls die Informationen in diesem Abschnitt unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und „Schwangerschaft, Verhütung und Stillzeit“.

##### CellCept darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Mycophenolatmofetil, Mycophenolsäure oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine Frau sind, die schwanger sein könnte und Sie keinen negativen Schwangerschaftstest vor Ihrer ersten Verschreibung vorgewiesen haben, da Mycophenolat zu Missbildungen und Fehlgeburten führt.
- wenn Sie schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder glauben, schwanger zu sein.

- wenn Sie keine wirksame Empfängnisverhütung verwenden (siehe Schwangerschaft, Verhütung und Stillzeit).
- wenn Sie stillen.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft. Fragen Sie vor der Einnahme von CellCept bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Behandlung mit CellCept beginnen:

- wenn Sie älter als 65 Jahre sind, da Sie im Vergleich zu jüngeren Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, wie z. B. bestimmten Virusinfektionen, gastrointestinalen Blutungen und Lungenödemen haben können.
- wenn Sie Anzeichen einer Infektion, wie z. B. Fieber oder Halsschmerzen, haben.
- wenn Sie unerwartete blaue Flecken oder Blutungen haben.
- wenn Sie bereits einmal Probleme mit dem Magen-Darm-Trakt, wie z. B. Magengeschwüre, hatten.
- wenn Sie eine Schwangerschaft planen oder schwanger werden, während Sie oder Ihr Partner CellCept einnehmen.
- wenn Sie einen erblich bedingten Enzymmangel wie das Lesch-Nyhan- und das Kelley-Seegmiller-Syndrom haben.

Fragen Sie vor Beginn der Behandlung mit CellCept sofort bei Ihrem Arzt nach, wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind).

### **Die Auswirkungen von Sonnenlicht**

CellCept schränkt Ihre körpereigene Abwehrkraft ein. Aus diesem Grund besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Hautkrebs. Sie sollten sich daher vor zu viel Sonnenlicht und UV-Strahlung schützen. Das können Sie machen, indem Sie:

- schützende Kleidung tragen, die auch Ihren Kopf, Ihren Hals und Ihre Arme und Beine bedeckt.
- Sonnenschutzmittel mit einem hohen Lichtschutzfaktor verwenden.

### **Kinder**

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Kindern unter 2 Jahren an, da auf Grundlage der begrenzten Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zu dieser Altersgruppe keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden können.

### **Einnahme von CellCept zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, wie z. B. pflanzliche Arzneimittel, handelt. Der Grund hierfür ist, dass CellCept die Wirkungsweise von einigen anderen Arzneimitteln beeinflussen kann. Ebenso können andere Arzneimittel die Wirkungsweise von CellCept beeinflussen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie mit der Einnahme von CellCept beginnen, insbesondere, wenn Sie eines der nachfolgenden Arzneimittel einnehmen:

- Azathioprin oder andere Arzneimittel, die Ihr Immunsystem unterdrücken - diese werden nach einer Organtransplantation verabreicht.
- Colestyramin - angewendet zur Behandlung eines hohen Cholesterinspiegels
- Rifampicin - ein Antibiotikum, das zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen, wie z. B. Tuberkulose (TB), angewendet wird.
- Antazida oder Protonenpumpenhemmer - angewendet bei Säureproblemen im Magen, wie z. B. Verdauungsstörungen.
- Phosphatbinder - angewendet bei Personen mit chronischer Niereninsuffizienz, um die Aufnahme von Phosphaten in ihr Blut zu vermindern
- Antibiotika - angewendet zur Behandlung bakterieller Infektionen
- Isavuconazol - angewendet zur Behandlung von Pilzinfektionen

- Telmisartan - angewendet zur Behandlung von Bluthochdruck

### **Impfungen**

Wenn Sie während der Einnahme von CellCept eine Impfung (Lebendimpfstoff) benötigen, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt oder Apotheker. Ihr Arzt wird Ihnen raten, welche Impfungen Sie erhalten können.

Sie dürfen während und für mindestens 6 Wochen nach Beendigung einer Behandlung mit CellCept kein Blut spenden. Männer dürfen während und für mindestens 90 Tage nach Beendigung einer Behandlung mit CellCept keinen Samen spenden.

### **Einnahme von CellCept zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Die Einnahme von Nahrungsmitteln und Getränken hat keine Auswirkung auf Ihre Behandlung mit CellCept.

### **Verhütung bei Frauen, die CellCept einnehmen**

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie während der Einnahme von CellCept eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Das bedeutet:

- Bevor Sie mit der Einnahme von CellCept beginnen
- Während Ihrer gesamten Behandlung mit CellCept
- Für 6 Wochen, nachdem Sie die Einnahme von CellCept beendet haben.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Verhütungsmethode, die für Sie am besten geeignet ist. Dies hängt von Ihrer individuellen Situation ab. Wenden Sie vorzugsweise zwei Formen der Empfängnisverhütung an, um das Risiko einer ungewollten Schwangerschaft zu verringern.

**Informieren Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie glauben, dass Ihre Verhütungsmethode nicht wirksam war oder Sie die Einnahme der Pille zur Verhütung vergessen haben.**

Wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft, können Sie nicht schwanger werden:

- Sie sind postmenopausal, d. h. mindestens 50 Jahre alt und Ihre letzte Periode liegt länger als ein Jahr zurück (wenn Ihre Periode ausgeblieben ist, weil Sie sich einer Behandlung gegen Krebs unterzogen haben, besteht immer noch die Möglichkeit, dass Sie schwanger werden könnten).
- Ihre Eileiter und beide Eierstöcke wurden operativ entfernt (bilaterale Salpingo-Ovariectomie).
- Ihre Gebärmutter wurde operativ entfernt (Hysterektomie).
- Ihre Eierstöcke sind nicht mehr funktionsfähig (vorzeitiges Versagen der Eierstöcke, was durch einen Facharzt für Gynäkologie bestätigt wurde).
- Sie wurden mit einem der folgenden, seltenen, angeborenen Zustände, die das Eintreten einer Schwangerschaft ausschließen, geboren: XY-Gonadendysgenese, Turner-Syndrom oder Uterusagenese.
- Sie sind ein Kind oder Teenager, dessen Periode noch nicht eingetreten ist.

### **Verhütung bei Männern, die CellCept einnehmen**

Die verfügbaren Daten deuten nicht darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für Missbildungen oder Fehlgeburten besteht, wenn der Vater Mycophenolat einnimmt. Jedoch kann das Risiko nicht völlig ausgeschlossen werden. Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, dass Sie oder Ihre Partnerin während der Behandlung und noch 90 Tage nachdem Sie die Einnahme von CellCept beendet haben, eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Wenn Sie beabsichtigen, ein Kind zu bekommen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die möglichen Risiken und alternativen Therapien.



### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, glauben schwanger zu sein oder planen schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen. Ihr Arzt wird mit Ihnen über die Risiken im Falle einer Schwangerschaft und die alternativen Behandlungsmöglichkeiten sprechen, die Ihnen zur Verfügung stehen, um eine Abstoßung Ihres verpflanzten Organs zu verhindern, wenn:

- Sie planen schwanger zu werden.
- bei Ihnen eine Monatsblutung ausgeblieben ist oder Sie glauben, dass eine Monatsblutung ausgeblieben ist, Sie unregelmäßige Blutungen haben oder glauben schwanger zu sein.
- Sie Sex haben, ohne wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung anzuwenden.

Wenn sie während der Behandlung mit Mycophenolat schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren Arzt. Nehmen Sie CellCept trotzdem noch so lange ein, bis Sie Ihren Arzt aufgesucht haben.

### **Schwangerschaft**

Mycophenolat führt sehr häufig zu Fehlgeburten (in 50 % der Fälle) und zu schweren Missbildungen (in 23 % - 27 % der Fälle) beim ungeborenen Baby. Berichtete Missbildungen schließen Anomalien der Ohren, Augen, des Gesichts (Lippenspalte/Gaumenspalte), der Entwicklung der Finger, des Herzens, der Speiseröhre, der Nieren und des Nervensystems ein (z. B. Spina bifida [Missbildung, bei der die Knochen der Wirbelsäule nicht richtig entwickelt sind]). Ihr Baby kann von einer oder mehreren Missbildungen betroffen sein.

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie vor Beginn der Behandlung einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und die Anweisungen Ihres Arztes zur Verhütung befolgen. Ihr Arzt kann mehr als einen Schwangerschaftstest verlangen, um sicherzugehen, dass Sie vor Beginn der Behandlung nicht schwanger sind.

### **Stillzeit**

Nehmen Sie CellCept nicht ein, wenn Sie stillen, da kleine Mengen des Arzneimittels in die Muttermilch gelangen können.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

CellCept hat mäßigen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zur Benutzung von Werkzeugen oder zum Bedienen von Maschinen. Wenn Sie sich schwindelig, benommen oder verwirrt fühlen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal und führen Sie kein Fahrzeug und benutzen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, bis es Ihnen besser geht.

### **CellCept enthält Natrium**

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

## **3. Wie ist CellCept einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Wie viel ist einzunehmen?**

Die einzunehmende Menge hängt von der Art Ihres Transplantats ab. Die üblichen Dosierungen sind unten aufgeführt. Die Behandlung wird so lange fortgeführt, wie verhindert werden muss, dass Ihr verpflanztes Organ abgestoßen wird.

## **Nierentransplantation**

Erwachsene

- Die erste Dosis wird Ihnen innerhalb von 3 Tagen nach der Transplantation verabreicht.
- Die Tagesdosis beträgt 8 Kapseln (2 g des Arzneimittels), die auf zwei Anwendungen verteilt eingenommen wird.
- Nehmen Sie morgens 4 Kapseln und abends 4 Kapseln ein.

Kinder (im Alter von 2 bis 18 Jahren)

- Die verabreichte Dosis hängt von der Größe des Kindes ab.
- Ihr Arzt wird aufgrund von Größe und Gewicht Ihres Kindes (Körperoberfläche gemessen in Quadratmetern oder „m<sup>2</sup>“) entscheiden, welche Dosis die geeignetste ist. Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 600 mg/m<sup>2</sup>.

## **Herztransplantation**

Erwachsene

- Die erste Dosis wird Ihnen innerhalb von 5 Tagen nach der Transplantation verabreicht.
- Die Tagesdosis beträgt 12 Kapseln (3 g des Arzneimittels), die auf zwei Anwendungen verteilt eingenommen wird.
- Nehmen Sie morgens 6 Kapseln und abends 6 Kapseln ein.

Kinder

- Es liegen keine Informationen für eine Anwendung von CellCept bei Kindern mit einem Herztransplantat vor.

## **Lebertransplantation**

Erwachsene

- Die erste Dosis orales CellCept wird Ihnen frühestens 4 Tage nach der Transplantation verabreicht, und zwar dann, wenn es Ihnen möglich ist, orale Arzneimittel zu schlucken.
- Die Tagesdosis beträgt 12 Kapseln (3 g des Arzneimittels), die auf zwei Anwendungen verteilt eingenommen wird.
- Nehmen Sie morgens 6 Kapseln und abends 6 Kapseln ein.

Kinder

- Es liegen keine Informationen für eine Anwendung von CellCept bei Kindern mit einem Lebertransplantat vor.

## **Wie ist CellCept einzunehmen?**

Nehmen Sie Ihre Kapseln unzerkaut mit einem Glas Wasser ein

- Zerknischen oder zerstoßen Sie sie nicht
- Nehmen Sie keine Kapseln ein, die zerbrochen oder beschädigt sind.

Passen Sie auf, dass kein Pulver aus dem Inneren einer zerbrochenen Kapsel in Ihre Augen oder in Ihren Mund gelangt.

- Sollte dies passieren, spülen Sie mit viel Leitungswasser.

Passen Sie auf, dass kein Pulver aus dem Inneren einer zerbrochenen Kapsel in Kontakt mit Ihrer Haut kommt.

- Sollte dies passieren, waschen Sie die Stelle gründlich mit Wasser und Seife.

## **Wenn Sie eine größere Menge von CellCept eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge von CellCept eingenommen haben, als Sie sollten, suchen Sie unverzüglich einen Arzt oder ein Krankenhaus auf. Suchen Sie ebenfalls unverzüglich einen Arzt oder ein Krankenhaus auf, wenn ein anderer versehentlich Ihr Arzneimittel eingenommen hat. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit.

### **Wenn Sie die Einnahme von CellCept vergessen haben**

Falls Sie einmal vergessen, das Arzneimittel einzunehmen, nehmen Sie es ein, sobald Sie sich daran erinnern. Nehmen Sie es anschließend wieder zu den gewohnten Zeiten ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von CellCept abbrechen**

Brechen Sie die Einnahme von CellCept nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt fordert Sie dazu auf. Ein Abbruch der Behandlung mit CellCept kann das Risiko einer Abstoßung des Ihnen verpflanzten Organs erhöhen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bei sich bemerken - Sie benötigen möglicherweise eine medizinische Notfallbehandlung:**

- Anzeichen einer Infektion, wie z. B. Fieber oder Halsschmerzen
- unerwartete blaue Flecken oder Blutungen
- Ausschlag, Schwellungen von Gesicht, Lippen, Zunge oder Hals mit Atemschwierigkeiten - Sie haben möglicherweise eine schwere allergische Reaktion auf das Arzneimittel (wie z. B. Anaphylaxie, Angioödem).

### **Übliche Probleme**

Zu den häufigeren Problemen gehören Durchfall, Verminderung der weißen oder roten Blutkörperchen, Infektionen und Erbrechen. Ihr Arzt wird regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen, um folgende Veränderungen zu überprüfen:

- die Zahl Ihrer Blutzellen oder Anzeichen von Infektionen.

Kinder haben möglicherweise häufiger als Erwachsene Nebenwirkungen. Dazu gehören Durchfall, Infektionen, weniger weiße Blutkörperchen und weniger rote Blutkörperchen.

### **Infektionen abwehren**

CellCept schränkt Ihre körpereigene Abwehrkraft ein. Dadurch wird verhindert, dass der Organismus Ihr verpflanztes Organ abstößt. Infolgedessen ist Ihr Körper aber auch nicht mehr in der Lage, Infektionen so wirksam wie sonst abzuwehren. Es ist daher möglich, dass Sie mehr Infektionen bekommen als gewöhnlich. Dazu gehören Infektionen des Gehirns, der Haut, des Mundes, des Magens und des Darms, der Lungen und des Harntrakts.

### **Lymph- und Hautkrebs**

Wie es bei Patienten, die mit dieser Art von Arzneimitteln (Immunsuppressiva) behandelt werden, vorkommen kann, ist eine sehr kleine Anzahl der Patienten, die CellCept eingenommen haben, an Krebs des Lymphgewebes oder der Haut erkrankt.

### **Allgemeine Nebenwirkungen**

Es können Nebenwirkungen, die den Körper allgemein betreffen, bei Ihnen auftreten. Dazu gehören schwere allergische Reaktionen (wie z. B. Anaphylaxie, Angioödem), Fieber, starke Müdigkeit, Schlafstörungen, Schmerzen (wie z. B. Magenschmerzen, Schmerzen im Brustkorb oder Gelenk-/Muskelschmerzen), Kopfschmerzen, grippeartige Symptome und Schwellungen.

Des Weiteren können folgende Nebenwirkungen auftreten:

**Hautprobleme** wie:

- Akne, Fieberbläschen, Gürtelrose, Hautwachstum, Haarausfall, Hautausschlag, Juckreiz.

**Probleme des Harntrakts** wie:

- Blut im Urin.

**Probleme des Verdauungstrakts und des Mundes** wie:

- Zahnfleischschwellung und Geschwüre im Mund,
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, des Dickdarms oder des Magens,
- Magen-Darmstörungen, einschließlich Blutungen,
- Lebererkrankung,
- Durchfall, Verstopfung, Übelkeit, Verdauungsstörungen, Appetitverlust, Blähungen.

**Probleme des Nervensystems** wie:

- Schwindel, Schläfrigkeit oder Taubheitsgefühl
- Zittern, Muskelkrämpfe, Krampfanfälle
- Gefühl der Angst oder Niedergeschlagenheit, Gemütsschwankungen und Veränderungen im Denken.

**Probleme des Herzens und der Blutgefäße** wie:

- Blutdruckveränderungen, beschleunigter Herzschlag, Erweiterung der Blutgefäße.

**Probleme der Lunge** wie:

- Lungenentzündung, Bronchitis
- Kurzatmigkeit, Husten, möglicherweise aufgrund von Bronchiektasie (eine Erkrankung, bei der die Atemwege der Lunge ungewöhnlich erweitert sind) oder Lungenfibrose (verstärkte Bildung von Bindegewebe in der Lunge). Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie unter anhaltendem Husten oder Atemlosigkeit leiden.
- Flüssigkeit in der Lunge oder im Brustkorb
- Probleme mit den Nebenhöhlen.

**Andere Probleme** wie:

- Gewichtsabnahme, Gicht, hoher Blutzucker, Blutungen, blaue Flecken.

**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 über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist CellCept aufzubewahren?**

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und dem auf den Blisterpackungen nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.
- Nicht über 25 °C lagern.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was CellCept enthält:

- Der Wirkstoff ist: Mycophenolatmofetil.  
Jede Kapsel enthält 250 mg Mycophenolatmofetil.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - CellCept Kapseln: Vorverkleisterte Maisstärke, Croscarmellose-Natrium, Povidon (K-90), Magnesiumstearat
  - Kapselhülle: Gelatine, Indigocarmin (E 132), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Kaliumhydroxid, Schellack.

### Wie CellCept aussieht und Inhalt der Packung

- CellCept Kapseln sind länglich geformt mit einem blauen und einem braunen Teil. Sie tragen in schwarzer Farbe auf dem Kapseloberteil den Aufdruck „CellCept 250“ und auf dem Kapselunterteil „Roche“, ebenfalls in schwarzer Farbe.
- Sie sind in Packungen mit 100 oder 300 Kapseln (jeweils in Blisterpackungen zu 10 Stück) oder als Bündelpackung mit 300 (3 Packungen mit 100) Kapseln erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

### Hersteller

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland.

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### Lietuva

UAB „Roche Lietuva“  
Tel: +370 5 2546799

#### България

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### Česká republika

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

#### Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 – 1 279 4500

#### Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

#### Malta

(See Ireland)

#### Deutschland

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

#### Nederland

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

#### Eesti

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### Norge

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats Mycophenolatmofetil**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist CellCept und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von CellCept beachten?
3. Wie ist CellCept anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist CellCept aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Wie wird das Arzneimittel hergestellt?

#### **1. Was ist CellCept und wofür wird es angewendet?**

CellCept enthält Mycophenolatmofetil.

• Es gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten „Immunsuppressiva“.  
CellCept wird verwendet, um zu verhindern, dass Ihr Körper ein verpflanztes Organ abstößt:

- Eine Niere oder eine Leber.

CellCept sollte in Verbindung mit anderen Arzneimitteln verwendet werden:

- Ciclosporin und Corticosteroide.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von CellCept beachten?**

##### **WARNUNG**

Mycophenolat führt zu Missbildungen und Fehlgeburten. Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie vor Beginn der Behandlung einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und die Anweisungen Ihres Arztes zur Verhütung befolgen.

Ihr Arzt wird Sie mündlich informieren und Ihnen eine gedruckte Informationsbroschüre mitgeben, die insbesondere auf die Wirkungen von Mycophenolat auf ungeborene Babys eingeht. Lesen Sie die Informationen sorgfältig durch und halten Sie sich an die Anweisungen.

Wenn Sie die Anweisungen nicht vollständig verstehen, bitten Sie Ihren Arzt, Ihnen diese erneut zu erklären, bevor Sie mit der Anwendung von Mycophenolat beginnen. Beachten Sie ebenfalls die Informationen in diesem Abschnitt unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und „Schwangerschaft, Verhütung und Stillzeit“.

#### **CellCept darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Mycophenolatmofetil, Mycophenolsäure, Polysorbat 80 oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

- wenn Sie eine Frau sind, die schwanger sein könnte und Sie keinen negativen Schwangerschaftstest vor Ihrer ersten Verschreibung vorgewiesen haben, da Mycophenolat zu Missbildungen und Fehlgeburten führt.
- wenn Sie schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder glauben, schwanger zu sein.
- wenn Sie keine wirksame Empfängnisverhütung verwenden (siehe Schwangerschaft, Verhütung und Stillzeit).
- wenn Sie stillen.

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht an, wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft.

Fragen Sie vor der Anwendung von CellCept bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie mit der Behandlung mit CellCept beginnen:

- wenn Sie älter als 65 Jahre sind, da Sie im Vergleich zu jüngeren Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, wie z. B. bestimmten Virusinfektionen, gastrointestinalen Blutungen und Lungenödemen haben können.
- wenn Sie Anzeichen einer Infektion, wie z. B. Fieber oder Halsschmerzen, haben.
- wenn Sie unerwartete blaue Flecken oder Blutungen haben.
- wenn Sie bereits einmal Probleme mit dem Magen-Darm-Trakt, wie z. B. Magengeschwüre, hatten.
- wenn Sie eine Schwangerschaft planen oder schwanger werden, während Sie oder Ihr Partner CellCept anwenden.
- wenn Sie einen erblich bedingten Enzymmangel wie das Lesch-Nyhan- und das Kelley-Seegmiller-Syndrom haben.

Fragen Sie vor Beginn der Behandlung mit CellCept sofort bei Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind).

### **Die Auswirkungen von Sonnenlicht**

CellCept schränkt Ihre körpereigene Abwehrkraft ein. Aus diesem Grund besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Hautkrebs. Sie sollten sich daher vor zu viel Sonnenlicht und UV-Strahlung schützen. Das können Sie machen, indem Sie:

- schützende Kleidung tragen, die auch Ihren Kopf, Ihren Hals und Ihre Arme und Beine bedeckt.
- Sonnenschutzmittel mit einem hohen Lichtschutzfaktor verwenden.

### **Kinder**

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Kindern an, da die Sicherheit und Wirksamkeit zur Infusion bei pädiatrischen Patienten nicht ermittelt worden ist..

### **Anwendung von CellCept zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, wie z. B. pflanzliche Arzneimittel, handelt. Der Grund hierfür ist, dass CellCept die Wirkungsweise von einigen anderen Arzneimitteln beeinflussen kann. Ebenso können andere Arzneimittel die Wirkungsweise von CellCept beeinflussen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, bevor Sie mit der Anwendung von CellCept beginnen, insbesondere, wenn Sie eines der nachfolgenden Arzneimittel einnehmen:

- Azathioprin oder andere Arzneimittel, die Ihr Immunsystem unterdrücken - diese werden nach einer Organtransplantation verabreicht.
- Colestyramin - angewendet zur Behandlung eines hohen Cholesterinspiegels.
- Rifampicin - ein Antibiotikum, das zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen, wie z. B. Tuberkulose (TB), angewendet wird.



- Phosphatbinder - angewendet bei Personen mit chronischer Niereninsuffizienz, um die Aufnahme von Phosphaten in ihr Blut zu vermindern
- Antibiotika - angewendet zur Behandlung bakterieller Infektionen
- Isavuconazol - angewendet zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Telmisartan - angewendet zur Behandlung von Bluthochdruck

### **Impfungen**

Wenn Sie während der Anwendung von CellCept eine Impfung (Lebendimpfstoff) benötigen, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt oder Apotheker. Ihr Arzt wird Ihnen raten, welche Impfungen Sie erhalten können.

Sie dürfen während und für mindestens 6 Wochen nach Beendigung einer Behandlung mit CellCept kein Blut spenden. Männer dürfen während und für mindestens 90 Tage nach Beendigung einer Behandlung mit CellCept keinen Samen spenden.

### **Verhütung bei Frauen, die CellCept anwenden**

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie während der Anwendung von CellCept eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Das bedeutet:

- Bevor Sie mit der Anwendung von CellCept beginnen
- Während Ihrer gesamten Behandlung mit CellCept
- Für 6 Wochen, nachdem Sie die Anwendung von CellCept beendet haben.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Verhütungsmethode, die für Sie am besten geeignet ist. Dies hängt von Ihrer individuellen Situation ab. Wenden Sie vorzugsweise zwei Formen der Empfängnisverhütung an, um das Risiko einer ungewollten Schwangerschaft zu verringern.

**Informieren Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie glauben, dass Ihre Verhütungsmethode nicht wirksam war oder Sie die Einnahme der Pille zur Verhütung vergessen haben.**

Wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft, können Sie nicht schwanger werden:

- Sie sind postmenopausal, d. h. mindestens 50 Jahre alt und Ihre letzte Periode liegt länger als ein Jahr zurück (wenn Ihre Periode ausgeblieben ist, weil Sie sich einer Behandlung gegen Krebs unterzogen haben, besteht immer noch die Möglichkeit, dass Sie schwanger werden könnten).
- Ihre Eileiter und beide Eierstöcke wurden operativ entfernt (bilaterale Salpingo-Ovariectomie).
- Ihre Gebärmutter wurde operativ entfernt (Hysterektomie).
- Ihre Eierstöcke sind nicht mehr funktionsfähig (vorzeitiges Versagen der Eierstöcke, was durch einen Facharzt für Gynäkologie bestätigt wurde).
- Sie wurden mit einem der folgenden, seltenen, angeborenen Zustände, die das Eintreten einer Schwangerschaft ausschließen, geboren: XY-Gonadendysgenese, Turner-Syndrom oder Uterusagenese.
- Sie sind ein Kind oder Teenager, dessen Periode noch nicht eingetreten ist.

### **Verhütung bei Männern, die CellCept anwenden**

Die verfügbaren Daten deuten nicht darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für Missbildungen oder Fehlgeburten besteht, wenn der Vater Mycophenolat einnimmt. Jedoch kann das Risiko nicht völlig ausgeschlossen werden. Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, dass Sie oder Ihre Partnerin während der Behandlung und noch 90 Tage nachdem Sie die Anwendung von CellCept beendet haben, eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Wenn Sie beabsichtigen, ein Kind zu bekommen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die möglichen Risiken und alternativen Therapien.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, glauben schwanger zu sein oder planen schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen. Ihr Arzt wird mit Ihnen über die Risiken im Falle einer Schwangerschaft und die alternativen Behandlungsmöglichkeiten sprechen, die Ihnen zur Verfügung stehen, um eine Abstoßung Ihres verpflanzten Organs zu verhindern, wenn:

- Sie planen schwanger zu werden.
- bei Ihnen eine Monatsblutung ausgeblieben ist oder Sie glauben, dass eine Monatsblutung ausgeblieben ist, Sie unregelmäßige Blutungen haben oder glauben schwanger zu sein.
- Sie Sex haben, ohne wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung anzuwenden.

Wenn sie während der Behandlung mit Mycophenolat schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren Arzt. Wenden Sie CellCept trotzdem noch so lange an, bis Sie Ihren Arzt aufgesucht haben.

### **Schwangerschaft**

Mycophenolat führt sehr häufig zu Fehlgeburten (in 50 % der Fälle) und zu schweren Missbildungen (in 23 % - 27 % der Fälle) beim ungeborenen Baby. Berichtete Missbildungen schließen Anomalien der Ohren, Augen, des Gesichts (Lippenspalte/Gaumenspalte), der Entwicklung der Finger, des Herzens, der Speiseröhre, der Nieren und des Nervensystems ein (z. B. Spina bifida [Missbildung, bei der die Knochen der Wirbelsäule nicht richtig entwickelt sind]). Ihr Baby kann von einer oder mehreren Missbildungen betroffen sein.

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie vor Beginn der Behandlung einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und die Anweisungen Ihres Arztes zur Verhütung befolgen. Ihr Arzt kann mehr als einen Schwangerschaftstest verlangen, um sicherzugehen, dass Sie vor Beginn der Behandlung nicht schwanger sind.

### **Stillzeit**

Wenden Sie CellCept nicht an, wenn Sie stillen, da kleine Mengen des Arzneimittels in die Muttermilch gelangen können.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

CellCept hat mäßigen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zur Benutzung von Werkzeugen oder zum Bedienen von Maschinen. Wenn Sie sich schwindelig, benommen oder verwirrt fühlen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal und führen Sie kein Fahrzeug und benutzen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, bis es Ihnen besser geht.

### **CellCept enthält Natrium**

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

## **3. Wie ist CellCept anzuwenden?**

CellCept wird normalerweise von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal im Krankenhaus verabreicht. Es wird als langsame Infusion über einen Tropf in eine Vene verabreicht.

### **Wie viel wird verabreicht?**

Die zu verabreichende Menge hängt von der Art Ihres Transplantats ab. Die üblichen Dosierungen sind unten aufgeführt. Die Behandlung wird so lange fortgeführt, wie verhindert werden muss, dass Ihr verpflanztes Organ abgestoßen wird.

### **Nierentransplantation**

Erwachsene

- Die erste Dosis wird Ihnen innerhalb von 24 Stunden nach der Transplantation verabreicht.
- Die Tagesdosis beträgt 2 g des Arzneimittels, die auf zwei Anwendungen verteilt verabreicht wird.
- Es wird morgens 1 g und abends 1 g verabreicht.

## **Lebertransplantation**

Erwachsene

- Die erste Dosis wird Ihnen so früh wie möglich nach der Transplantation verabreicht.
- Sie erhalten das Arzneimittel für mindestens 4 Tage.
- Die Tagesdosis beträgt 2 g des Arzneimittels, die auf zwei Anwendungen verteilt verabreicht wird.
- Es wird morgens 1 g und abends 1 g verabreicht.
- Wenn Sie schlucken können, wird Ihnen dieses Arzneimittel oral verabreicht.

### **Wie wird das Arzneimittel hergestellt?**

Das Arzneimittel ist ein Pulver. Es muss vor der Anwendung mit Glucose vermischt werden. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird das Arzneimittel herstellen und Ihnen verabreichen. Hierbei folgt er/sie den Anweisungen, die unter Abschnitt 7. „Wie wird das Arzneimittel hergestellt?“ gegeben werden.

### **Wenn Sie eine größere Menge von CellCept erhalten haben, als Sie sollten**

Wenn Sie glauben, dass Sie zu viel Arzneimittel erhalten haben, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

### **Wenn eine Anwendung von CellCept vergessen wurde**

Wenn eine Anwendung von CellCept vergessen wurde, wird Ihnen die Dosis so schnell wie möglich verabreicht. Die Behandlung wird dann zu den gewohnten Zeiten fortgesetzt.

### **Wenn Sie die Anwendung von CellCept abbrechen**

Brechen Sie die Anwendung von CellCept nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt fordert Sie dazu auf. Ein Abbruch der Behandlung mit CellCept kann das Risiko einer Abstoßung des Ihnen verpflanzten Organs erhöhen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bei sich bemerken - Sie benötigen möglicherweise eine medizinische Notfallbehandlung:**

- Anzeichen einer Infektion, wie z. B. Fieber oder Halsschmerzen
- unerwartete blaue Flecken oder Blutungen
- Ausschlag, Schwellungen von Gesicht, Lippen, Zunge oder Hals mit Atemschwierigkeiten - Sie haben möglicherweise eine schwere allergische Reaktion auf das Arzneimittel (wie z. B. Anaphylaxie, Angioödem).

### **Übliche Probleme**

Zu den häufigeren Problemen gehören Durchfall, Verminderung der weißen oder roten Blutkörperchen, Infektionen und Erbrechen. Ihr Arzt wird regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen, um folgende Veränderungen zu überprüfen:

- die Zahl Ihrer Blutzellen oder Anzeichen von Infektionen.

### **Infektionen abwehren**

CellCept schränkt Ihre körpereigene Abwehrkraft ein. Dadurch wird verhindert, dass der Organismus Ihr verpflanztes Organ abstößt. Infolgedessen ist Ihr Körper aber auch nicht mehr in der Lage, Infektionen so wirksam wie sonst abzuwehren. Es ist daher möglich, dass Sie mehr Infektionen

bekommen als gewöhnlich. Dazu gehören Infektionen des Gehirns, der Haut, des Mundes, des Magens und des Darms, der Lungen und des Harntrakts.

### **Lymph- und Hautkrebs**

Wie es bei Patienten, die mit dieser Art von Arzneimitteln (Immunsuppressiva) behandelt werden, vorkommen kann, ist eine sehr kleine Anzahl der Patienten, die CellCept angewendet haben, an Krebs des Lymphgewebes oder der Haut erkrankt.

### **Allgemeine Nebenwirkungen**

Es können Nebenwirkungen, die den Körper allgemein betreffen, bei Ihnen auftreten. Dazu gehören schwere allergische Reaktionen (wie z. B. Anaphylaxie, Angioödem), Fieber, starke Müdigkeit, Schlafstörungen, Schmerzen (wie z. B. Magenschmerzen, Schmerzen im Brustkorb oder Gelenk-/Muskelschmerzen), Kopfschmerzen, grippeartige Symptome und Schwellungen.

Des Weiteren können folgende Nebenwirkungen auftreten:

#### **Hautprobleme** wie:

- Akne, Fieberbläschen, Gürtelrose, Hautwachstum, Haarausfall, Hautausschlag, Juckreiz.

#### **Probleme des Harntrakts** wie:

- Blut im Urin.

#### **Probleme des Verdauungstrakts und des Mundes** wie:

- Zahnfleischschwellung und Geschwüre im Mund
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, des Dickdarms oder des Magens
- Magen-Darmstörungen, einschließlich Blutungen,
- Lebererkrankung,
- Durchfall, Verstopfung, Übelkeit, Verdauungsstörungen, Appetitverlust, Blähungen.

#### **Probleme des Nervensystems** wie:

- Schläfrigkeit oder Taubheitsgefühl
- Zittern, Muskelkrämpfe, Krampfanfälle
- Gefühl der Angst oder Niedergeschlagenheit, Gemütsschwankungen und Veränderungen im Denken.

#### **Probleme des Herzens und der Blutgefäße** wie:

- Blutdruckveränderungen, Blutgerinnsel, beschleunigter Herzschlag
- Schmerzen, Rötung und Schwellung der Blutgefäße, an denen die Infusion verabreicht wurde.

#### **Probleme der Lunge** wie:

- Lungenentzündung, Bronchitis
- Kurzatmigkeit, Husten, möglicherweise aufgrund von Bronchiektasie (eine Erkrankung, bei der die Atemwege der Lunge ungewöhnlich erweitert sind) oder Lungenfibrose (verstärkte Bildung von Bindegewebe in der Lunge). Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie unter anhaltendem Husten oder Atemlosigkeit leiden.
- Flüssigkeit in der Lunge oder im Brustkorb
- Probleme mit den Nebenhöhlen.

#### **Andere Probleme** wie:

- Gewichtsabnahme, Gicht, hoher Blutzucker, Blutungen, blaue Flecken.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist CellCept aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und dem auf dem Etikett der Durchstechflasche nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.
- Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats: Nicht über 30 °C lagern.
- Rekonstituierte Lösung und verdünnte Lösung: Zwischen 15 °C und 30 °C lagern.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was CellCept enthält:

- Der Wirkstoff ist: Mycophenolatmofetil.  
Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Mycophenolatmofetil.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Polysorbat 80, Citronensäure, Salzsäure, Natriumchlorid.

### Wie CellCept aussieht und Inhalt der Packung

- CellCept ist als weißes bis cremeweißes Pulver in 20 ml Durchstechflaschen aus Glas Typ I mit grauem Butylgummistopfen und Aluminium-Versiegelung mit Abziehkappen aus Plastik erhältlich.
- Die rekonstituierte Lösung ist schwach gelb.
- Es ist in Packungen mit 4 Durchstechflaschen erhältlich.

## 7. Wie wird das Arzneimittel hergestellt?

### Hinweise zur Herstellung und Art der Anwendung

CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats enthält kein antimikrobielles Konservierungsmittel; deswegen müssen Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Der Inhalt der 500-mg-Durchstechflaschen von CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats muss mit je 14 ml 5%iger Glucose-Infusionslösung rekonstituiert werden. Eine weitere Verdünnung mit 5%iger Glucose-Infusionslösung ist erforderlich, um eine Endkonzentration von 6 mg/ml zu erhalten. Um eine 1-g-Dosis Mycophenolatmofetil zuzubereiten, muss der Inhalt von 2 rekonstituierten Durchstechflaschen (ungefähr 2 x 15 ml) in 140 ml 5%iger Glucose-Infusionslösung weiter verdünnt werden. Wenn die Infusionslösung nicht unmittelbar vor Verabreichung hergestellt wird, ist die Infusion innerhalb von 3 Stunden nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels zu beginnen.

Passen Sie auf, dass die zubereitete Lösung nicht in Ihre Augen gelangt.

- Sollte dies passieren, spülen Sie Ihre Augen mit Leitungswasser.

Passen Sie auf, dass die zubereitete Lösung nicht in Kontakt mit Ihrer Haut kommt.

- Sollte dies passieren, waschen Sie die Stelle gründlich mit Wasser und Seife.

CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats ist als intravenöse (i.v.) Infusion zu verabreichen. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte so reguliert werden, dass eine Infusionsdauer von 2 Stunden erreicht wird.

Intravenöse Lösungen von CellCept dürfen niemals als schnelle oder Bolus-Injektion intravenös verabreicht werden.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

**Hersteller**

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland.

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Lietuva**

UAB „Roche Lietuva“  
Tel: +370 5 2546799

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Malta**

(See Ireland)

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### CellCept 1 g/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Mycophenolatmofetil

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist CellCept und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von CellCept beachten?
3. Wie ist CellCept einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist CellCept aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Wie wird das Arzneimittel hergestellt?

#### 1. Was ist CellCept und wofür wird es angewendet?

CellCept enthält Mycophenolatmofetil.

- Es gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten „Immunsuppressiva“.

CellCept wird verwendet, um zu verhindern, dass Ihr Körper ein verpflanztes Organ abstößt:

- Eine Niere, ein Herz oder eine Leber.

CellCept sollte in Verbindung mit anderen Arzneimitteln verwendet werden:

- Ciclosporin und Corticosteroide.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von CellCept beachten?

##### WARNUNG

Mycophenolat führt zu Missbildungen und Fehlgeburten. Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie vor Beginn der Behandlung einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und die Anweisungen Ihres Arztes zur Verhütung befolgen.

Ihr Arzt wird Sie mündlich informieren und Ihnen eine gedruckte Informationsbroschüre mitgeben, die insbesondere auf die Wirkungen von Mycophenolat auf ungeborene Babys eingeht. Lesen Sie die Informationen sorgfältig durch und halten Sie sich an die Anweisungen.

Wenn Sie die Anweisungen nicht vollständig verstehen, bitten Sie Ihren Arzt, Ihnen diese erneut zu erklären, bevor Sie mit der Einnahme von Mycophenolat beginnen. Beachten Sie ebenfalls die Informationen in diesem Abschnitt unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und „Schwangerschaft, Verhütung und Stillzeit“.



### **CellCept darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Mycophenolatmofetil, Mycophenolsäure oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine Frau sind, die schwanger sein könnte und Sie keinen negativen Schwangerschaftstest vor Ihrer ersten Verschreibung vorgewiesen haben, da Mycophenolat zu Missbildungen und Fehlgeburten führt.
- wenn Sie schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder glauben, schwanger zu sein.
- wenn Sie keine wirksame Empfängnisverhütung verwenden (siehe Schwangerschaft, Verhütung und Stillzeit).
- wenn Sie stillen.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft. Fragen Sie vor der Einnahme von CellCept bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Behandlung mit CellCept beginnen:

- wenn Sie älter als 65 Jahre sind, da Sie im Vergleich zu jüngeren Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, wie z. B. bestimmten Virusinfektionen, gastrointestinalen Blutungen und Lungenödemen haben können.
- wenn Sie Anzeichen einer Infektion, wie z. B. Fieber oder Halsschmerzen, haben.
- wenn Sie unerwartete blaue Flecken oder Blutungen haben.
- wenn Sie bereits einmal Probleme mit dem Magen-Darm-Trakt, wie z. B. Magengeschwüre, hatten.
- wenn Sie ein seltenes Problem mit Ihrem Stoffwechsel haben, eine sogenannte „Phenylketonurie“, die erblich ist.
- wenn Sie eine Schwangerschaft planen oder schwanger werden, während Sie oder Ihr Partner CellCept einnehmen.
- wenn Sie einen erblich bedingten Enzymmangel wie das Lesch-Nyhan- und das Kelley-Seegmiller-Syndrom haben.

Fragen Sie vor Beginn der Behandlung mit CellCept sofort bei Ihrem Arzt nach, wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind).

### **Die Auswirkungen von Sonnenlicht**

CellCept schränkt Ihre körpereigene Abwehrkraft ein. Aus diesem Grund besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Hautkrebs. Sie sollten sich daher vor zu viel Sonnenlicht und UV-Strahlung schützen. Das können Sie machen, indem Sie:

- schützende Kleidung tragen, die auch Ihren Kopf, Ihren Hals und Ihre Arme und Beine bedeckt
- Sonnenschutzmittel mit einem hohen Lichtschutzfaktor verwenden.

### **Kinder**

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Kindern unter 2 Jahren an, da auf Grundlage der begrenzten Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zu dieser Altersgruppe keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden können.

### **Einnahme von CellCept zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, wie z. B. pflanzliche Arzneimittel, handelt. Der Grund hierfür ist, dass CellCept die Wirkungsweise von einigen anderen Arzneimitteln beeinflussen kann. Ebenso können andere Arzneimittel die Wirkungsweise von CellCept beeinflussen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie mit der Einnahme von CellCept beginnen, insbesondere, wenn Sie eines der nachfolgenden Arzneimittel einnehmen:

- Azathioprin oder andere Arzneimittel, die Ihr Immunsystem unterdrücken - diese werden nach einer Organtransplantation verabreicht.
- Colestyramin - angewendet zur Behandlung eines hohen Cholesterinspiegels.

- Rifampicin - ein Antibiotikum, das zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen, wie z. B. Tuberkulose (TB), angewendet wird.
- Antazida oder Protonenpumpenhemmer - angewendet bei Säureproblemen im Magen, wie z. B. Verdauungsstörungen.
- Phosphatbinder - angewendet bei Personen mit chronischer Niereninsuffizienz, um die Aufnahme von Phosphaten in ihr Blut zu vermindern.
- Antibiotika - angewendet zur Behandlung bakterieller Infektionen
- Isavuconazol - angewendet zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Telmisartan - angewendet zur Behandlung von Bluthochdruck

### **Impfungen**

Wenn Sie während der Einnahme von CellCept eine Impfung (Lebendimpfstoff) benötigen, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt oder Apotheker. Ihr Arzt wird Ihnen raten, welche Impfungen Sie erhalten können.

Sie dürfen während und für mindestens 6 Wochen nach Beendigung einer Behandlung mit CellCept kein Blut spenden. Männer dürfen während und für mindestens 90 Tage nach Beendigung einer Behandlung mit CellCept keinen Samen spenden.

### **Einnahme von CellCept zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Die Einnahme von Nahrungsmitteln und Getränken hat keine Auswirkung auf Ihre Behandlung mit CellCept.

### **Verhütung bei Frauen, die CellCept einnehmen**

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie während der Einnahme von CellCept eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Das bedeutet:

- Bevor Sie mit der Einnahme von CellCept beginnen
- Während Ihrer gesamten Behandlung mit CellCept
- Für 6 Wochen, nachdem Sie die Einnahme von CellCept beendet haben.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Verhütungsmethode, die für Sie am besten geeignet ist. Dies hängt von Ihrer individuellen Situation ab. Wenden Sie vorzugsweise zwei Formen der Empfängnisverhütung an, um das Risiko einer ungewollten Schwangerschaft zu verringern.

**Informieren Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie glauben, dass Ihre Verhütungsmethode nicht wirksam war oder Sie die Einnahme der Pille zur Verhütung vergessen haben.**

Wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft, können Sie nicht schwanger werden:

- Sie sind postmenopausal, d. h. mindestens 50 Jahre alt und Ihre letzte Periode liegt länger als ein Jahr zurück (wenn Ihre Periode ausgeblieben ist, weil Sie sich einer Behandlung gegen Krebs unterzogen haben, besteht immer noch die Möglichkeit, dass Sie schwanger werden könnten).
- Ihre Eileiter und beide Eierstöcke wurden operativ entfernt (bilaterale Salpingo-Ovariectomie).
- Ihre Gebärmutter wurde operativ entfernt (Hysterektomie).
- Ihre Eierstöcke sind nicht mehr funktionsfähig (vorzeitiges Versagen der Eierstöcke, was durch einen Facharzt für Gynäkologie bestätigt wurde).
- Sie wurden mit einem der folgenden, seltenen, angeborenen Zustände, die das Eintreten einer Schwangerschaft ausschließen, geboren: XY-Gonadendysgenese, Turner-Syndrom oder Uterusagenese.
- Sie sind ein Kind oder Teenager, dessen Periode noch nicht eingetreten ist.

### **Verhütung bei Männern, die CellCept einnehmen**

Die verfügbaren Daten deuten nicht darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für Missbildungen oder Fehlgeburten besteht, wenn der Vater Mycophenolat einnimmt. Jedoch kann das Risiko nicht völlig ausgeschlossen werden. Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, dass Sie oder Ihre Partnerin während der Behandlung und noch 90 Tage nachdem Sie die Einnahme von CellCept beendet haben, eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Wenn Sie beabsichtigen, ein Kind zu bekommen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die möglichen Risiken und alternativen Therapien.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, glauben schwanger zu sein oder planen schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen. Ihr Arzt wird mit Ihnen über die Risiken im Falle einer Schwangerschaft und die alternativen Behandlungsmöglichkeiten sprechen, die Ihnen zur Verfügung stehen, um eine Abstoßung Ihres verpflanzten Organs zu verhindern, wenn:

- Sie planen schwanger zu werden.
- bei Ihnen eine Monatsblutung ausgeblieben ist oder Sie glauben, dass eine Monatsblutung ausgeblieben ist, Sie unregelmäßige Blutungen haben oder glauben schwanger zu sein.
- Sie Sex haben, ohne wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung anzuwenden.

Wenn sie während der Behandlung mit Mycophenolat schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren Arzt. Nehmen Sie CellCept trotzdem noch so lange ein, bis Sie Ihren Arzt aufgesucht haben.

### **Schwangerschaft**

Mycophenolat führt sehr häufig zu Fehlgeburten (in 50 % der Fälle) und zu schweren Missbildungen (in 23 % - 27 % der Fälle) beim ungeborenen Baby. Berichtete Missbildungen schließen Anomalien der Ohren, Augen, des Gesichts (Lippenspalte/Gaumenspalte), der Entwicklung der Finger, des Herzens, der Speiseröhre, der Nieren und des Nervensystems ein (z. B. Spina bifida [Missbildung, bei der die Knochen der Wirbelsäule nicht richtig entwickelt sind]). Ihr Baby kann von einer oder mehreren Missbildungen betroffen sein.

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie vor Beginn der Behandlung einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und die Anweisungen Ihres Arztes zur Verhütung befolgen. Ihr Arzt kann mehr als einen Schwangerschaftstest verlangen, um sicherzugehen, dass Sie vor Beginn der Behandlung nicht schwanger sind.

### **Stillzeit**

Nehmen Sie CellCept nicht ein, wenn Sie stillen, da kleine Mengen des Arzneimittels in die Muttermilch gelangen können.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

CellCept hat mäßigen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zur Benutzung von Werkzeugen oder zum Bedienen von Maschinen. Wenn Sie sich schwindelig, benommen oder verwirrt fühlen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal und führen Sie kein Fahrzeug und benutzen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, bis es Ihnen besser geht.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von CellCept**

- CellCept enthält Aspartam. Wenn Sie ein seltenes Problem mit Ihrem Stoffwechsel haben, eine sogenannte „Phenylketonurie“, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.
- CellCept enthält Sorbitol (einen Zucker). Halten Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Rücksprache mit Ihrem Arzt, wenn dieser Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie einige Zucker nicht vertragen.

### **CellCept enthält Natrium**

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

### **3. Wie ist CellCept einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Wie viel ist einzunehmen?**

Die einzunehmende Menge hängt von der Art Ihres Transplantats ab. Die üblichen Dosierungen sind unten aufgeführt. Die Behandlung wird so lange fortgeführt, wie verhindert werden muss, dass Ihr verpflanztes Organ abgestoßen wird.

#### **Nierentransplantation**

Erwachsene

- Die erste Dosis wird Ihnen innerhalb von 3 Tagen nach der Transplantation verabreicht.
- Die Tagesdosis beträgt 10 ml Suspension (2 g des Arzneimittels), die auf zwei Anwendungen verteilt eingenommen wird.
- Nehmen Sie morgens 5 ml Suspension und abends 5 ml Suspension ein.

Kinder (im Alter von 2 bis 18 Jahren)

- Die verabreichte Dosis hängt von der Größe des Kindes ab.
- Ihr Arzt wird aufgrund von Größe und Gewicht Ihres Kindes (Körperoberfläche gemessen in Quadratmetern oder „m<sup>2</sup>“) entscheiden, welche Dosis die geeignetste ist. Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 600 mg/m<sup>2</sup>.

#### **Herztransplantation**

Erwachsene

- Die erste Dosis wird Ihnen innerhalb von 5 Tagen nach der Transplantation verabreicht.
- Die Tagesdosis beträgt 15 ml Suspension (3 g des Arzneimittels), die auf zwei Anwendungen verteilt eingenommen wird.
- Nehmen Sie morgens 7,5 ml Suspension und abends 7,5 ml Suspension ein.

Kinder

- Es liegen keine Informationen für eine Anwendung von CellCept bei Kindern mit einem Herztransplantat vor.

#### **Lebertransplantation**

Erwachsene

- Die erste Dosis orales CellCept wird Ihnen frühestens 4 Tage nach der Transplantation verabreicht, und zwar dann, wenn es Ihnen möglich ist, orale Arzneimittel zu schlucken.
- Die Tagesdosis beträgt 15 ml Suspension (3 g des Arzneimittels), die auf zwei Anwendungen verteilt eingenommen wird.
- Nehmen Sie morgens 7,5 ml Suspension und abends 7,5 ml Suspension ein.

Kinder

- Es liegen keine Informationen für eine Anwendung von CellCept bei Kindern mit einem Lebertransplantat vor.

#### **Wie wird das Arzneimittel hergestellt?**

Das Arzneimittel ist ein Pulver. Es muss vor der Anwendung mit gereinigtem Wasser vermischt werden. Üblicherweise stellt Ihr Apotheker das Arzneimittel für Sie her. Wenn Sie es selber herstellen müssen, siehe Abschnitt 7. „Wie wird das Arzneimittel hergestellt?“.

#### **Wie ist CellCept einzunehmen?**

Um die Dosis abzumessen, benötigen Sie den mitgelieferten Dispenser und den Flaschenadapter.

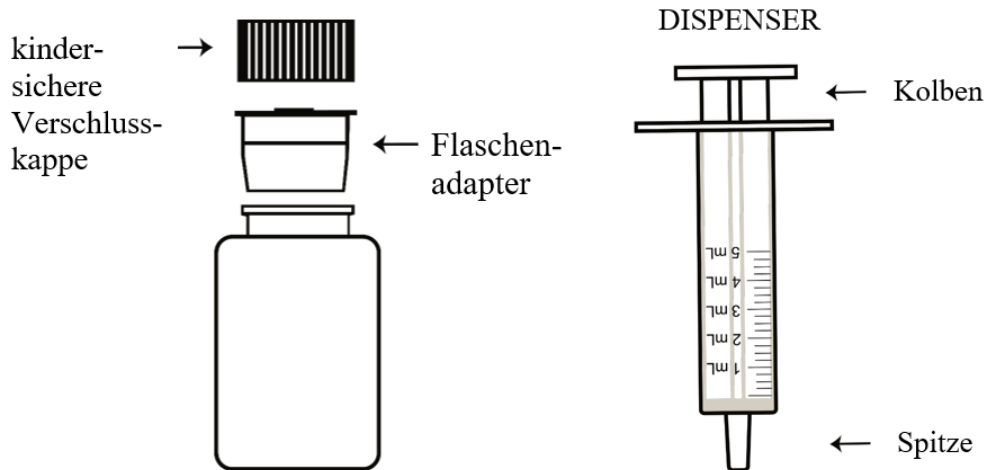
Versuchen Sie das trockene Pulver nicht einzuatmen. Versuchen Sie ebenfalls, Kontakt mit Ihrer Haut, Ihrem Mund und Ihrer Nase zu vermeiden.

Passen Sie auf, dass das fertige Arzneimittel nicht in Ihre Augen kommt.

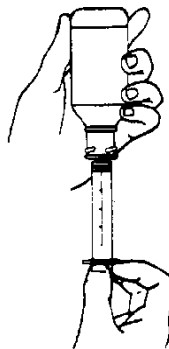
- Sollte dies passieren, spülen Sie Ihre Augen mit viel Leitungswasser.

Passen Sie auf, dass das fertige Arzneimittel nicht mit Ihrer Haut in Kontakt kommt.

- Sollte dies passieren, waschen Sie die Stelle gründlich mit Wasser und Seife.



1. Schütteln Sie vor jedem Gebrauch die verschlossene Flasche ca. 5 Sekunden lang.
2. Entfernen Sie die kindergesicherte Verschlusskappe.
3. Nehmen Sie den Dispenser und drücken Sie den Kolben ganz nach unten bis an die Spitze des Dispensers.
4. Setzen Sie dann die Spitze des Dispensers fest in den geöffneten Flaschenadapter ein.
5. Drehen Sie die gesamte Einheit (Flasche und Dispenser - siehe Bild unten) um.



6. Ziehen Sie den Kolben des Dispensers langsam auf.  
Ziehen Sie solange, bis die gewünschte Menge des Arzneimittels im Dispenser aufgezogen ist.
7. Drehen Sie die gesamte Einheit wieder richtig herum.  
Halten Sie den Dispenser unten fest und ziehen Sie ihn vorsichtig aus dem Flaschenadapter. Der Flaschenadapter sollte in der Flasche bleiben.  
Nehmen Sie das Ende des Dispensers direkt in den Mund und schlucken Sie das Arzneimittel.  
Vermischen Sie das Arzneimittel **nicht** mit einer anderen Flüssigkeit, wenn Sie es schlucken.  
Verschließen Sie die Flasche nach jedem Gebrauch wieder mit der kindergesicherten Verschlusskappe.
8. Direkt nach der Anwendung: Nehmen Sie den Dispenser auseinander und spülen Sie ihn unter fließendem Leitungswasser aus. Lassen Sie ihn an der Luft trocknen, bevor Sie ihn das nächste Mal verwenden.

Kochen Sie den oralen Dispenser **nicht**. Verwenden Sie zum Reinigen **keine** lösungsmittelhaltigen Lappen. Trocknen Sie den Dispenser **nicht** mit einem Tuch oder Lappen ab.

Wenden Sie sich bei Verlust oder Beschädigung beider Dispenser an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Diese werden Sie dabei beraten, wie Sie Ihr Arzneimittel weiterhin einnehmen können.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von CellCept eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge von CellCept eingenommen haben, als Sie sollten, suchen Sie bitte unverzüglich einen Arzt oder ein Krankenhaus auf. Suchen Sie ebenfalls unverzüglich einen Arzt oder ein Krankenhaus auf, wenn ein anderer versehentlich Ihr Arzneimittel eingenommen hat. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit.

#### **Wenn Sie die Einnahme von CellCept vergessen haben**

Falls Sie einmal vergessen, das Arzneimittel einzunehmen, nehmen Sie es ein, sobald Sie sich daran erinnern. Nehmen Sie es anschließend wieder zu den gewohnten Zeiten ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

#### **Wenn Sie die Einnahme von CellCept abbrechen**

Brechen Sie die Einnahme von CellCept nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt fordert Sie dazu auf. Ein Abbruch der Behandlung mit CellCept kann das Risiko einer Abstoßung des Ihnen verpflanzten Organs erhöhen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

#### **Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bei sich bemerken - Sie benötigen möglicherweise eine medizinische Notfallbehandlung:**

- Anzeichen einer Infektion, wie z. B. Fieber oder Halsschmerzen
- unerwartete blaue Flecken oder Blutungen
- Ausschlag, Schwellungen von Gesicht, Lippen, Zunge oder Hals mit Atemschwierigkeiten – Sie haben möglicherweise eine schwere allergische Reaktion auf das Arzneimittel (wie z. B. Anaphylaxie, Angioödem).

#### **Übliche Probleme**

Zu den häufigeren Problemen gehören Durchfall, Verminderung der weißen oder roten Blutkörperchen, Infektionen und Erbrechen. Ihr Arzt wird regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen, um folgende Veränderungen zu überprüfen:

- die Zahl Ihrer Blutzellen oder Anzeichen von Infektionen.

Kinder haben möglicherweise häufiger als Erwachsene Nebenwirkungen. Dazu gehören Durchfall, Infektionen, weniger weiße Blutkörperchen und weniger rote Blutkörperchen.

#### **Infektionen abwehren**

CellCept schränkt Ihre körpereigene Abwehrkraft ein. Dadurch wird verhindert, dass der Organismus Ihr verpflanztes Organ abstößt. Infolgedessen ist Ihr Körper aber auch nicht mehr in der Lage, Infektionen so wirksam wie sonst abzuwehren. Es ist daher möglich, dass Sie mehr Infektionen bekommen als gewöhnlich. Dazu gehören Infektionen des Gehirns, der Haut, des Mundes, des Magens und des Darms, der Lungen und des Harntrakts.

## **Lymph- und Hautkrebs**

Wie es bei Patienten, die mit dieser Art von Arzneimitteln (Immunsuppressiva) behandelt werden, vorkommen kann, ist eine sehr kleine Anzahl der Patienten, die CellCept eingenommen haben, an Krebs des Lymphgewebes oder der Haut erkrankt.

## **Allgemeine Nebenwirkungen**

Es können Nebenwirkungen, die den Körper allgemein betreffen, bei Ihnen auftreten. Dazu gehören schwere allergische Reaktionen (wie z. B. Anaphylaxie, Angioödem), Fieber, starke Müdigkeit, Schlafstörungen, Schmerzen (wie z. B. Magenschmerzen, Schmerzen im Brustkorb oder Gelenk-/Muskelschmerzen), Kopfschmerzen, grippeartige Symptome und Schwellungen.

Des Weiteren können folgende Nebenwirkungen auftreten:

### **Hautprobleme** wie:

- Akne, Fieberbläschen, Gürtelrose, Hautwachstum, Haarausfall, Hautausschlag, Juckreiz.

### **Probleme des Harntrakts** wie:

- Blut im Urin.

### **Probleme des Verdauungstrakts und des Mundes** wie:

- Zahnfleischschwellung und Geschwüre im Mund
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, des Dickdarms oder des Magens
- Magen-Darmstörungen, einschließlich Blutungen,
- Lebererkrankung,
- Durchfall, Verstopfung, Übelkeit, Verdauungsstörungen, Appetitverlust, Blähungen.

### **Probleme des Nervensystems** wie:

- Schwindel, Schläfrigkeit oder Taubheitsgefühl
- Zittern, Muskelkrämpfe, Krampfanfälle
- Gefühl der Angst oder Niedergeschlagenheit, Gemütsschwankungen und Veränderungen im Denken.

### **Probleme des Herzens und der Blutgefäße** wie:

- Blutdruckveränderungen, beschleunigter Herzschlag, Erweiterung der Blutgefäße.

### **Probleme der Lunge** wie:

- Lungenentzündung, Bronchitis
- Kurzatmigkeit, Husten, möglicherweise aufgrund von Bronchiektasie (eine Erkrankung, bei der die Atemwege der Lunge ungewöhnlich erweitert sind) oder Lungenfibrose (verstärkte Bildung von Bindegewebe in der Lunge). Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie unter anhaltendem Husten oder Atemlosigkeit leiden.
- Flüssigkeit in der Lunge oder im Brustkorb
- Probleme mit den Nebenhöhlen.

### **Andere Probleme** wie:

- Gewichtsabnahme, Gicht, hoher Blutzucker, Blutungen, blaue Flecken.

## **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist CellCept aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.
- Die Haltbarkeit der zubereiteten Suspension beträgt 2 Monate. Verwenden Sie die Suspension nicht mehr nach diesem Verfalldatum.
- Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Nicht über 30 °C lagern.
- Zubereitete Suspension: Nicht über 30 °C lagern.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was CellCept enthält:

- Der Wirkstoff ist: Mycophenolatmofetil.  
Jede Flasche enthält 35 g Mycophenolatmofetil.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Sorbitol, Hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumcitrat, entölte Phospholipide aus Sojabohnen, Gemischtes Fruchtaroma, Xanthangummi, Aspartam\* (E 951), Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218), Citronensäure. Bitte lesen Sie ebenfalls Abschnitt 2 „Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von CellCept“.  
\* enthält Phenylalanin entsprechend 2,78 mg/5 ml Suspension.

### Wie CellCept aussieht und Inhalt der Packung

- Jede Flasche mit 110 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 35 g Mycophenolatmofetil. Mit 94 ml gereinigtem Wasser zubereiten. Nach Zubereitung beträgt das Volumen der Suspension 175 ml, was einem entnehmbaren Volumen von 160 ml – 165 ml entspricht. 5 ml der zubereiteten Suspension enthalten 1 g Mycophenolatmofetil.
- Der Packung sind ebenfalls 1 Flaschenadapter und 2 Dispenser für Zubereitungen zum Einnehmen beigelegt.

## 7. Wie wird das Arzneimittel hergestellt?

Üblicherweise stellt Ihr Apotheker das Arzneimittel für Sie her. Wenn Sie es selber herstellen müssen, befolgen Sie die folgenden Schritte:

Versuchen Sie das trockene Pulver nicht einzusatmen. Versuchen Sie ebenfalls, Kontakt mit Ihrer Haut, Ihrem Mund und Ihrer Nase zu vermeiden.

Passen Sie auf, dass das fertige Arzneimittel nicht in Ihre Augen kommt.

- Sollte dies passieren, spülen Sie Ihre Augen mit viel Leitungswasser.

Passen Sie auf, dass das fertige Arzneimittel nicht mit Ihrer Haut in Kontakt kommt.

- Sollte dies passieren, waschen Sie die Stelle gründlich mit Wasser und Seife.

1. Schlagen Sie zur Auflockerung des Pulvers mehrmals sanft auf den Boden der verschlossenen Flasche.
2. Messen Sie 94 ml gereinigtes Wasser in einem Messzylinder ab.
3. Füllen Sie ungefähr die Hälfte des gereinigten Wassers in die Flasche.
  - Nach dem Verschließen schütteln Sie die Flasche sorgfältig ca. 1 Minute lang.
4. Füllen Sie die Flasche mit der Restmenge des Wassers auf.
  - Dann schütteln Sie die verschlossene Flasche erneut ca. 1 Minute lang.
5. Entfernen Sie die kindergesicherte Verschlusskappe. Setzen Sie den Flaschenadapter in den Flaschenhals ein.



6. Verschließen Sie die Flasche fest mit der kindergesicherten Verschlusskappe.
  - Dadurch wird der richtige Sitz des Flaschenadapters in der Flasche sowie die Kindersicherung der Verschlusskappe gewährleistet.
7. Schreiben Sie das Verfalldatum der zubereiteten Suspension auf das Flaschenetikett.
  - Nach Zubereitung ist die Suspension 2 Monate haltbar.

#### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

#### **Hersteller**

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland.

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **Lietuva**

UAB „Roche Lietuva“  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

#### **Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

#### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

#### **Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

#### **Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

#### **España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

#### **Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

#### **France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

#### **Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### CellCept 500 mg Filmtabletten Mycophenolatmofetil

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist CellCept und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von CellCept beachten?
3. Wie ist CellCept einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist CellCept aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist CellCept und wofür wird es angewendet?

CellCept enthält Mycophenolatmofetil.

- Es gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten „Immunsuppressiva“.
- CellCept wird verwendet, um zu verhindern, dass Ihr Körper ein verpflanztes Organ abstößt:
- Eine Niere, ein Herz oder eine Leber.
- CellCept sollte in Verbindung mit anderen Arzneimitteln verwendet werden:
- Ciclosporin und Corticosteroide.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von CellCept beachten?

##### WARNUNG

Mycophenolat führt zu Missbildungen und Fehlgeburten. Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie vor Beginn der Behandlung einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und die Anweisungen Ihres Arztes zur Verhütung befolgen.

Ihr Arzt wird Sie mündlich informieren und Ihnen eine gedruckte Informationsbroschüre mitgeben, die insbesondere auf die Wirkungen von Mycophenolat auf ungeborene Babys eingeht. Lesen Sie die Informationen sorgfältig durch und halten Sie sich an die Anweisungen.

Wenn Sie die Anweisungen nicht vollständig verstehen, bitten Sie Ihren Arzt, Ihnen diese erneut zu erklären, bevor Sie mit der Einnahme von Mycophenolat beginnen. Beachten Sie ebenfalls die Informationen in diesem Abschnitt unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und „Schwangerschaft, Verhütung und Stillzeit“.

### **CellCept darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Mycophenolatmofetil, Mycophenolsäure oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine Frau sind, die schwanger sein könnte und Sie keinen negativen Schwangerschaftstest vor Ihrer ersten Verschreibung vorgewiesen haben, da Mycophenolat zu Missbildungen und Fehlgeburten führt.
- wenn Sie schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder glauben, schwanger zu sein.
- wenn Sie keine wirksame Empfängnisverhütung verwenden (siehe Schwangerschaft, Verhütung und Stillzeit).
- wenn Sie stillen.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft. Fragen Sie vor der Einnahme von CellCept bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Behandlung mit CellCept beginnen:

- wenn Sie älter als 65 Jahre sind, da Sie im Vergleich zu jüngeren Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, wie z. B. bestimmten Virusinfektionen, gastrointestinalen Blutungen und Lungenödemen haben können.
- wenn Sie Anzeichen einer Infektion, wie z. B. Fieber oder Halsschmerzen, haben.
- wenn Sie unerwartete blaue Flecken oder Blutungen haben.
- wenn Sie bereits einmal Probleme mit dem Magen-Darm-Trakt, wie z. B. Magengeschwüre, hatten.
- wenn Sie eine Schwangerschaft planen oder schwanger werden, während Sie oder Ihr Partner CellCept einnehmen.
- wenn Sie einen erblich bedingten Enzymmangel wie das Lesch-Nyhan- und das Kelley-Seegmiller-Syndrom haben.

Fragen Sie vor Beginn der Behandlung mit CellCept sofort bei Ihrem Arzt nach, wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind).

### **Die Auswirkungen von Sonnenlicht**

CellCept schränkt Ihre körpereigene Abwehrkraft ein. Aus diesem Grund besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Hautkrebs. Sie sollten sich daher vor zu viel Sonnenlicht und UV-Strahlung schützen. Das können Sie machen, indem Sie:

- schützende Kleidung tragen, die auch Ihren Kopf, Ihren Hals und Ihre Arme und Beine bedeckt
- Sonnenschutzmittel mit einem hohen Lichtschutzfaktor verwenden.

### **Kinder**

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Kindern unter 2 Jahren an, da auf Grundlage der begrenzten Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zu dieser Altersgruppe keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden können.

### **Einnahme von CellCept zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, wie z. B. pflanzliche Arzneimittel, handelt. Der Grund hierfür ist, dass CellCept die Wirkungsweise von einigen anderen Arzneimitteln beeinflussen kann. Ebenso können andere Arzneimittel die Wirkungsweise von CellCept beeinflussen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie mit der Einnahme von CellCept beginnen, insbesondere, wenn Sie eines der nachfolgenden Arzneimittel einnehmen:

- Azathioprin oder andere Arzneimittel, die Ihr Immunsystem unterdrücken - diese werden nach einer Organtransplantation verabreicht.
- Colestyramin - angewendet zur Behandlung eines hohen Cholesterinspiegels.
- Rifampicin - ein Antibiotikum, das zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen, wie z. B. Tuberkulose (TB), angewendet wird.

- Antazida oder Protonenpumpenhemmer - angewendet bei Säureproblemen im Magen, wie z. B. Verdauungsstörungen.
- Phosphatbinder - angewendet bei Personen mit chronischer Niereninsuffizienz, um die Aufnahme von Phosphaten in ihr Blut zu vermindern.
- Antibiotika - angewendet zur Behandlung bakterieller Infektionen
- Isavuconazol - angewendet zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Telmisartan - angewendet zur Behandlung von Bluthochdruck

### **Impfungen**

Wenn Sie während der Einnahme von CellCept eine Impfung (Lebendimpfstoff) benötigen, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt oder Apotheker. Ihr Arzt wird Ihnen raten, welche Impfungen Sie erhalten können.

Sie dürfen während und für mindestens 6 Wochen nach Beendigung einer Behandlung mit CellCept kein Blut spenden. Männer dürfen während und für mindestens 90 Tage nach Beendigung einer Behandlung mit CellCept keinen Samen spenden.

### **Einnahme von CellCept zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Die Einnahme von Nahrungsmitteln und Getränken hat keine Auswirkung auf Ihre Behandlung mit CellCept.

### **Verhütung bei Frauen, die CellCept einnehmen**

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie während der Einnahme von CellCept eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Das bedeutet:

- Bevor Sie mit der Einnahme von CellCept beginnen,
- Während Ihrer gesamten Behandlung mit CellCept,
- Für 6 Wochen, nachdem Sie die Einnahme von CellCept beendet haben.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Verhütungsmethode, die für Sie am besten geeignet ist. Dies hängt von Ihrer individuellen Situation ab. Wenden Sie vorzugsweise zwei Formen der Empfängnisverhütung an, um das Risiko einer ungewollten Schwangerschaft zu verringern.

**Informieren Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie glauben, dass Ihre Verhütungsmethode nicht wirksam war oder Sie die Einnahme der Pille zur Verhütung vergessen haben.**

Wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft, können Sie nicht schwanger werden:

- Sie sind postmenopausal, d. h. mindestens 50 Jahre alt und Ihre letzte Periode liegt länger als ein Jahr zurück (wenn Ihre Periode ausgeblieben ist, weil Sie sich einer Behandlung gegen Krebs unterzogen haben, besteht immer noch die Möglichkeit, dass Sie schwanger werden könnten).
- Ihre Eileiter und beide Eierstöcke wurden operativ entfernt (bilaterale Salpingo-Ovariektomie).
- Ihre Gebärmutter wurde operativ entfernt (Hysterektomie).
- Ihre Eierstöcke sind nicht mehr funktionsfähig (vorzeitiges Versagen der Eierstöcke, was durch einen Facharzt für Gynäkologie bestätigt wurde).
- Sie wurden mit einem der folgenden, seltenen, angeborenen Zustände, die das Eintreten einer Schwangerschaft ausschließen, geboren: XY-Gonadendysgenese, Turner-Syndrom oder Uterusagenese.
- Sie sind ein Kind oder Teenager, dessen Periode noch nicht eingetreten ist.

### **Verhütung bei Männern, die CellCept einnehmen**

Die verfügbaren Daten deuten nicht darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für Missbildungen oder Fehlgeburten besteht, wenn der Vater Mycophenolat einnimmt. Jedoch kann das Risiko nicht völlig ausgeschlossen werden. Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, dass Sie oder Ihre Partnerin während der Behandlung und noch 90 Tage nachdem Sie die Einnahme von CellCept beendet haben, eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Wenn Sie beabsichtigen, ein Kind zu bekommen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die möglichen Risiken und alternativen Therapien.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, glauben schwanger zu sein oder planen schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen. Ihr Arzt wird mit Ihnen über die Risiken im Falle einer Schwangerschaft und die alternativen Behandlungsmöglichkeiten sprechen, die Ihnen zur Verfügung stehen, um eine Abstoßung Ihres verpflanzten Organs zu verhindern, wenn:

- Sie planen schwanger zu werden.
- bei Ihnen eine Monatsblutung ausgeblieben ist oder Sie glauben, dass eine Monatsblutung ausgeblieben ist, Sie unregelmäßige Blutungen haben oder glauben schwanger zu sein.
- Sie Sex haben, ohne wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung anzuwenden.

Wenn sie während der Behandlung mit Mycophenolat schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren Arzt. Nehmen Sie CellCept trotzdem noch so lange ein, bis Sie Ihren Arzt aufgesucht haben.

### **Schwangerschaft**

Mycophenolat führt sehr häufig zu Fehlgeburten (in 50 % der Fälle) und zu schweren Missbildungen (in 23 % - 27 % der Fälle) beim ungeborenen Baby. Berichtete Missbildungen schließen Anomalien der Ohren, Augen, des Gesichts (Lippenspalte/Gaumenspalte), der Entwicklung der Finger, des Herzens, der Speiseröhre, der Nieren und des Nervensystems ein (z. B. Spina bifida [Missbildung, bei der die Knochen der Wirbelsäule nicht richtig entwickelt sind]). Ihr Baby kann von einer oder mehreren Missbildungen betroffen sein.

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie vor Beginn der Behandlung einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und die Anweisungen Ihres Arztes zur Verhütung befolgen. Ihr Arzt kann mehr als einen Schwangerschaftstest verlangen, um sicherzugehen, dass Sie vor Beginn der Behandlung nicht schwanger sind.

### **Stillzeit**

Nehmen Sie CellCept nicht ein, wenn Sie stillen, da kleine Mengen des Arzneimittels in die Muttermilch gelangen können.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

CellCept hat mäßigen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zur Benutzung von Werkzeugen oder zum Bedienen von Maschinen. Wenn Sie sich schwindelig, benommen oder verwirrt fühlen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal und führen Sie kein Fahrzeug und benutzen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, bis es Ihnen besser geht.

### **CellCept enthält Natrium**

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

## **3. Wie ist CellCept einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Wie viel ist einzunehmen?**

Die einzunehmende Menge hängt von der Art Ihres Transplantats ab. Die üblichen Dosierungen sind unten aufgeführt. Die Behandlung wird so lange fortgeführt, wie verhindert werden muss, dass Ihr verpflanztes Organ abgestoßen wird.

### **Nierentransplantation**

Erwachsene

- Die erste Dosis wird Ihnen innerhalb von 3 Tagen nach der Transplantation verabreicht.

- Die Tagesdosis beträgt 4 Tabletten (2 g des Arzneimittels), die auf zwei Anwendungen verteilt eingenommen wird.
- Nehmen Sie morgens 2 Tabletten und abends 2 Tabletten ein.

Kinder (im Alter von 2 bis 18 Jahren)

- Die verabreichte Dosis hängt von der Größe des Kindes ab.
- Ihr Arzt wird aufgrund von Größe und Gewicht Ihres Kindes (Körperoberfläche gemessen in Quadratmetern oder „m<sup>2</sup>“) entscheiden, welche Dosis die geeignetste ist. Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 600 mg/m<sup>2</sup>.

### **Herztransplantation**

Erwachsene

- Die erste Dosis wird Ihnen innerhalb von 5 Tagen nach der Transplantation verabreicht.
- Die Tagesdosis beträgt 6 Tabletten (3 g des Arzneimittels), die auf zwei Anwendungen verteilt eingenommen wird.
- Nehmen Sie morgens 3 Tabletten und abends 3 Tabletten ein.

Kinder

- Es liegen keine Informationen für eine Anwendung von CellCept bei Kindern mit einem Herztransplantat vor.

### **Lebertransplantation**

Erwachsene

- Die erste Dosis orales CellCept wird Ihnen frühestens 4 Tage nach der Transplantation verabreicht, und zwar dann, wenn es Ihnen möglich ist, orale Arzneimittel zu schlucken.
- Die Tagesdosis beträgt 6 Tabletten (3 g des Arzneimittels), die auf zwei Anwendungen verteilt eingenommen wird.
- Nehmen Sie morgens 3 Tabletten und abends 3 Tabletten ein.

Kinder

- Es liegen keine Informationen für eine Anwendung von CellCept bei Kindern mit einem Lebertransplantat vor.

### **Wie ist CellCept einzunehmen?**

- Nehmen Sie Ihre Tabletten unzerkaut mit einem Glas Wasser ein.
- Zerkleinen oder zerstoßen Sie sie nicht.

### **Wenn Sie eine größere Menge von CellCept eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge von CellCept eingenommen haben, als Sie sollten, suchen Sie bitte unverzüglich einen Arzt oder ein Krankenhaus auf. Suchen Sie ebenfalls unverzüglich einen Arzt oder ein Krankenhaus auf, wenn ein anderer versehentlich Ihr Arzneimittel eingenommen hat. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit.

### **Wenn Sie die Einnahme von CellCept vergessen haben**

Falls Sie einmal vergessen, das Arzneimittel einzunehmen, nehmen Sie es ein, sobald Sie sich daran erinnern. Nehmen Sie es anschließend wieder zu den gewohnten Zeiten ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von CellCept abbrechen**

Brechen Sie die Einnahme von CellCept nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt fordert Sie dazu auf. Ein Abbruch der Behandlung mit CellCept kann das Risiko einer Abstoßung des Ihnen verpflanzten Organs erhöhen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bei sich bemerken - Sie benötigen möglicherweise eine medizinische Notfallbehandlung:**

- Anzeichen einer Infektion, wie z. B. Fieber oder Halsschmerzen
- unerwartete blaue Flecken oder Blutungen
- Ausschlag, Schwellungen von Gesicht, Lippen, Zunge oder Hals mit Atemschwierigkeiten - Sie haben möglicherweise eine schwere allergische Reaktion auf das Arzneimittel (wie z. B. Anaphylaxie, Angioödem).

#### **Übliche Probleme**

Zu den häufigeren Problemen gehören Durchfall, Verminderung der weißen oder roten Blutkörperchen, Infektionen und Erbrechen. Ihr Arzt wird regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen, um folgende Veränderungen zu überprüfen:

- die Zahl Ihrer Blutzellen oder Anzeichen von Infektionen.

Kinder haben möglicherweise häufiger als Erwachsene Nebenwirkungen. Dazu gehören Durchfall, Infektionen, weniger weiße Blutkörperchen und weniger rote Blutkörperchen.

#### **Infektionen abwehren**

CellCept schränkt Ihre körpereigene Abwehrkraft ein. Dadurch wird verhindert, dass der Organismus Ihr verpflanztes Organ abstößt. Infolgedessen ist Ihr Körper aber auch nicht mehr in der Lage, Infektionen so wirksam wie sonst abzuwehren. Es ist daher möglich, dass Sie mehr Infektionen bekommen als gewöhnlich. Dazu gehören Infektionen des Gehirns, der Haut, des Mundes, des Magens und des Darms, der Lungen und des Harntrakts.

#### **Lymph- und Hautkrebs**

Wie es bei Patienten, die mit dieser Art von Arzneimitteln (Immunsuppressiva) behandelt werden, vorkommen kann, ist eine sehr kleine Anzahl der Patienten, die CellCept eingenommen haben, an Krebs des Lymphgewebes oder der Haut erkrankt.

#### **Allgemeine Nebenwirkungen**

Es können Nebenwirkungen, die den Körper allgemein betreffen, bei Ihnen auftreten. Dazu gehören schwere allergische Reaktionen (wie z. B. Anaphylaxie, Angioödem), Fieber, starke Müdigkeit, Schlafstörungen, Schmerzen (wie z. B. Magenschmerzen, Schmerzen im Brustkorb oder Gelenk-/Muskelschmerzen), Kopfschmerzen, grippeartige Symptome und Schwellungen.

Des Weiteren können folgende Nebenwirkungen auftreten:

**Hautprobleme** wie:

- Akne, Fieberbläschen, Gürtelrose, Hautwachstum, Haarausfall, Hautausschlag, Juckreiz.

**Probleme des Harntrakts** wie:

- Blut im Urin.

**Probleme des Verdauungstrakts und des Mundes** wie:

- Zahnfleischschwellung und Geschwüre im Mund
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, des Dickdarms oder des Magens
- Magen-Darmstörungen, einschließlich Blutungen,
- Lebererkrankung,
- Durchfall, Verstopfung, Übelkeit, Verdauungsstörungen, Appetitverlust, Blähungen.



**Probleme des Nervensystems** wie:

- Schwindel, Schläfrigkeit oder Taubheitsgefühl
- Zittern, Muskelkrämpfe, Krampfanfälle
- Gefühl der Angst oder Niedergeschlagenheit, Gemütsschwankungen und Veränderungen im Denken.

**Probleme des Herzens und der Blutgefäße** wie:

- Blutdruckveränderungen, beschleunigter Herzschlag, Erweiterung der Blutgefäße.

**Probleme der Lunge** wie:

- Lungenentzündung, Bronchitis
- Kurzatmigkeit, Husten, möglicherweise aufgrund von Bronchiektasie (eine Erkrankung, bei der die Atemwege der Lunge ungewöhnlich erweitert sind) oder Lungenfibrose (verstärkte Bildung von Bindegewebe in der Lunge). Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie unter anhaltendem Husten oder Atemlosigkeit leiden.
- Flüssigkeit in der Lunge oder im Brustkorb
- Probleme mit den Nebenhöhlen.

**Andere Probleme** wie:

- Gewichtsabnahme, Gicht, hoher Blutzucker, Blutungen, blaue Flecken.

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist CellCept aufzubewahren?**

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und dem auf den Blisterpackungen nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.
- Nicht über 30 °C lagern.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen****Was CellCept Filmtabletten enthält:**

- Der Wirkstoff ist: Mycophenolatmofetil.  
Jede Tablette enthält 500 mg Mycophenolatmofetil.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - CellCept Tabletten: Mikrokristalline Cellulose, Povidon (K-90), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat
  - Tablettenhülle: Hypromellose, Hyprolöse, Titandioxid (E 171), Macrogol 400, Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132), Eisen(III)-oxid (E 172).

**Wie CellCept aussieht und Inhalt der Packung**

- CellCept Tabletten sind lilafarben in Caplet-Form, die auf einer Seite die Prägung „CellCept 500“ und auf der anderen „Roche“ tragen.

- Sie sind in Packungen mit 50 (Blisterpackungen zu 10 Stück) oder in Bündelpackungen mit 150 (3 Packungen mit 50) Tabletten erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

#### **Hersteller**

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland.

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **Lietuva**

UAB „Roche Lietuva“  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

#### **Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

#### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

#### **Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

#### **Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

#### **España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

#### **Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

#### **France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

#### **Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

#### **Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

#### **România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κόπος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

#### **ANHANG IV**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des PRAC-Bewertungsberichts zu dem/den PSUR(s) für Mycophenolatmofetil, Mycophenolsäure, lautet die wissenschaftliche Schlussfolgerung des PRAC wie folgt:

In Anbetracht der in der Literatur verfügbaren Daten zur Ausscheidung von Mycophenolsäure in die Muttermilch hält der PRAC die Ausscheidung von Mycophenolsäure in die Muttermilch zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu der Schlussfolgerung, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Mycophenolatmofetil oder Mycophenolsäure enthalten, entsprechend anzupassen sind.

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den gesamten Schlussfolgerungen und den Gründen für die Empfehlung des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Mycophenolatmofetil der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Mycophenolatmofetil enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.