

## **ANHANG I**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CellCept 250 mg Kapseln.

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 250 mg Mycophenolatmofetil.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln.

CellCept Kapseln: Blau-braune längliche Kapseln, die in schwarzer Farbe auf dem Kapseldeckel den Aufdruck „CellCept 250“ und auf dem Kapselboden das „Firmenlogo“ 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 mit CellCept soll von entsprechend qualifizierten Transplantationsspezialisten eingeleitet und fortgeführt werden.

#### Anwendung bei Nierentransplantation:

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

Kinder und Jugendliche (im Alter von 2 bis 18 Jahren): Die empfohlene Dosis Mycophenolatmofetil beträgt 600 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich oral verabreicht (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 2 g). CellCept Kapseln sollten nur Patienten mit einer Körperoberfläche von mindestens 1,25 m<sup>2</sup> verordnet werden. Patienten mit einer Körperoberfläche von 1,25 bis 1,5 m<sup>2</sup> können CellCept 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 CellCept 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, jünger als 2 Jahre, liegen begrenzte Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten vor. Sie reichen nicht aus, um Dosierungsvorschläge zu machen, und daher wird eine Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

#### Anwendung bei Herztransplantation:

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

Kinder: Für pädiatrische Herztransplantationspatienten liegen keine Daten vor.

#### Anwendung bei Lebertransplantation:

Erwachsene: CellCept sollte nach einer Lebertransplantation für die ersten 4 Tage 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: Für pädiatrische Lebertransplantationspatienten liegen keine Daten vor.

Anwendung bei älteren Menschen ( $\geq 65$  Jahre): Bei älteren Patienten erweist sich die empfohlene Dosis von zweimal täglich 1 g für nierentransplantierte Patienten und von zweimal täglich 1,5 g für Herz- oder Lebertransplantierte als geeignet.

Anwendung bei Niereninsuffizienz: Bei Nierentransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate  $< 25 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^2$ ) 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 Herz- oder Lebertransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

Anwendung bei schwerer Leberinsuffizienz: Bei nierentransplantierten Patienten mit schweren Leberparenchymschäden sind Dosisanpassungen nicht erforderlich. Zu herztransplantierten Patienten mit schweren Leberparenchymschäden liegen keine Daten vor.

Behandlung während einer Abstoßungsreaktion: MPA (Mycophenolsäure) ist der aktive Metabolit von Mycophenolatmofetil. Eine renale Transplantatabstoßungsreaktion 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.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeitsreaktionen gegen CellCept wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist CellCept bei Patienten, die gegen Mycophenolatmofetil oder Mycophenolsäure überempfindlich sind, kontraindiziert.

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

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Patienten, die unter 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.

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

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

Patienten, die 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  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), könnte es angebracht sein, die Behandlung abzubrechen oder zu unterbrechen.

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

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

Da CellCept mit einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen im Verdauungstrakt - einschließlich seltenen Fällen von gastrointestinalen Ulcera, Blutungen und Perforationen - in Zusammenhang gebracht worden ist, soll CellCept bei Patienten mit aktiven, schweren Erkrankungen des Verdauungstraktes nur zurückhaltend verabreicht werden.

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

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

Angesichts der beträchtlichen Verringerung der MPA-AUC durch Colestyramin ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von CellCept mit Medikamenten, welche den enterohepatischen

Kreislauf beeinflussen, Vorsicht geboten, da hierdurch die Wirksamkeit von CellCept verringert werden könnte.

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

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

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Aciclovir: Im Vergleich zur alleinigen Gabe von Aciclovir, wurden höhere Plasmakonzentrationen von Aciclovir beobachtet, wenn Mycophenolatmofetil und Aciclovir zusammen verabreicht wurden. Die Veränderungen der Pharmakokinetik von MPAG (dem phenolischen Glucuronid von MPA) waren minimal (MPAG-Anstieg um 8 %) und werden als klinisch nicht signifikant betrachtet. Da die Plasmakonzentrationen von MPAG und von Aciclovir bei Niereninsuffizienz erhöht sind, besteht die Möglichkeit, dass Mycophenolatmofetil und Aciclovir oder deren Prodrugs, z.B. Valaciclovir, um die tubuläre Sekretion konkurrieren und es zu einem weiteren Konzentrationsanstieg der beiden Substanzen kommen kann.

Antazida und Protonenpumpeninhibitoren (PPIs): Bei gleichzeitiger Verabreichung von CellCept mit Antazida, wie z.B. Magnesium- und Aluminiumhydroxid, und Protonenpumpeninhibitoren, einschließlich Lansoprazol und Pantoprazol, wurde eine verringerte Mycophenolsäure-Exposition beobachtet. Ein Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von Transplantatabstoßungen oder Transplantatverlusten zwischen Patienten, die mit 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.

Colestyramin: Nach Verabreichung 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 Verabreichung Vorsicht geboten.

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

Ciclosporin A: Die Pharmakokinetik von Ciclosporin A (CsA) wird durch Mycophenolatmofetil nicht beeinflusst. Im Gegensatz dazu ist ein Anstieg der AUC von MPA um ca. 30 % zu erwarten, wenn die Begleitbehandlung mit Ciclosporin abgebrochen wird.

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 ihre Prodrugs, z.B. Valganciclovir, gleichzeitig verabreicht werden, sind die Dosierungsempfehlungen für Ganciclovir zu beachten und die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden.

Orale Kontrazeptiva: Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik oraler Kontrazeptiva wurde durch gleichzeitige Verabreichung von CellCept nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 5.2).

Rifampicin: Bei Patienten, die kein Ciclosporin einnehmen, führte die gleichzeitige Anwendung von CellCept und Rifampicin zu einem Abfall der MPA-Exposition ( $AUC_{0-12}$ ) um 18 - 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.

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

Sevelamer: Ein Abfall der  $C_{max}$  und der  $AUC_{0-12}$  von MPA um 30 bzw. 25 % wurde beobachtet, wenn CellCept zusammen mit Sevelamer verabreicht wurde, dies hatte jedoch keine klinischen Konsequenzen (wie z.B. 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 Absorption von MPA so gering wie möglich zu halten. Zur Kombination von CellCept mit anderen Phosphatbindern als Sevelamer liegen keine Daten vor.

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

Norfloxacin und Metronidazol: Bei gesunden Freiwilligen wurde keine signifikante Interaktion beobachtet, wenn CellCept zusammen mit Norfloxacin und Metronidazol zeitlich getrennt verabreicht wurde. Die kombinierte Gabe von Norfloxacin und Metronidazol reduzierte jedoch die MPA-Exposition nach einer Einzeldosis von CellCept um ca. 30 %.

Ciprofloxacin und Amoxicillin plus Clavulansäure: In den ersten Tagen nach Beginn einer oralen Therapie mit Ciprofloxacin oder Amoxicillin plus Clavulansäure wurde bei Nierentransplantationspatienten eine Reduktion der MPA-Talspiegel um circa 50 % berichtet. Dieser Effekt tendierte während einer andauernden Antibiotikagabe dazu, sich abzuschwächen und innerhalb weniger Tage nach ihrem Absetzen wegzufallen. Die Veränderung der Talspiegel könnte möglicherweise die Veränderungen der Gesamt-MPA-Exposition nicht korrekt widerspiegeln. Daher sollte normalerweise und solange keine klinische Evidenz einer Dysfunktion des transplantierten Organs vorliegt, eine Änderung der Dosis von CellCept nicht notwendig sein. Während der Kombinationstherapie und für kurze Zeit nach der Antibiotikabehandlung sollte jedoch eine intensive klinische Kontrolle erfolgen.

Tacrolimus: Bei Lebertransplantationspatienten, die von Anfang an 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 Patienten, die gleichzeitig mit Tacrolimus behandelt wurden, zu einer Erhöhung der Tacrolimus-AUC um ca. 20 % (siehe auch Abschnitt 4.4). Bei Nierentransplantationspatienten scheint CellCept die Konzentration von Tacrolimus jedoch nicht zu verändern (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

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

## **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

### **Schwangerschaft**

Es wird empfohlen, die Behandlung mit CellCept erst dann zu beginnen, wenn ein negativer Schwangerschaftstest vorliegt. Eine wirksame Kontrazeption muss vor Beginn der Behandlung mit

CellCept, während der Behandlung sowie während sechs Wochen nach Beendigung der Behandlung angewandt werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Patientinnen sind darauf hinzuweisen, dass sie ihren Arzt sofort benachrichtigen müssen, falls sie schwanger geworden sind.

Die Anwendung von CellCept während der Schwangerschaft ist nicht zu empfehlen und muss auf die Fälle beschränkt werden, bei denen keine geeignete Alternative mehr zur Verfügung steht. Bei schwangeren Frauen sollte CellCept nur dann verabreicht werden, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus überwiegt. Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von CellCept bei schwangeren Frauen vor. Jedoch wurde über angeborene Missbildungen, wie Missbildungen des Ohrs, das heißt abnormal geformte oder fehlende Ohrmuschel oder abnormal geformtes oder fehlendes Mittelohr, bei Kindern von Patientinnen berichtet, die während der Schwangerschaft mit CellCept in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden. Fälle von Fehlgeburten wurden bei Patientinnen nach einer CellCept Exposition gemeldet. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

#### Stillzeit

Es hat sich gezeigt, dass Mycophenolatmofetil in die Muttermilch von laktierenden Ratten übertritt. Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff auch beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Aufgrund des Risikos schwerer unerwünschter Wirkungen von Mycophenolatmofetil beim gestillten Kind, ist CellCept bei stillenden Müttern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften und der beobachteten Nebenwirkungen ist ein Einfluss unwahrscheinlich.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die folgenden Nebenwirkungen sind während klinischer Studien aufgetreten:

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

#### Malignome:

Patienten, die unter Behandlung mit Immunsuppressiva stehen und hierzu eine Kombination von Arzneimitteln, einschließlich CellCept, erhalten, sind einem erhöhten Risiko von Lymphomen und anderen Malignomen, insbesondere der Haut, ausgesetzt (siehe Abschnitt 4.4). 0,6 % der Patienten, die CellCept (2 g oder 3 g täglich) zusammen mit anderen immunsuppressiven Substanzen in kontrollierten klinischen Studien mit Nieren- (2-g-Daten), Herz- und Lebertransplantationspatienten erhielten und mindestens 1 Jahr nachbeobachtet wurden, entwickelten lymphoproliferative Erkrankungen und Lymphome. Nicht-Melanom-Hautkarzinome traten bei 3,6 % der Patienten auf; andere Malignome bei 1,1 % der Patienten. Sicherheitsdaten über 3 Jahre ergaben bei Nieren- und Herztransplantationspatienten im Vergleich zu den 1-Jahresdaten keine unerwarteten Veränderungen bei der Malignominzidenz. Lebertransplantationspatienten wurden mindestens 1 Jahr, aber weniger als 3 Jahre nachbeobachtet.

#### Opportunistische Infektionen:

Alle Transplantationspatienten sind einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen ausgesetzt; das Risiko steigt mit der Gesamtbelastung durch immunsuppressive Medikationen (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten opportunistischen Infektionen bei Patienten, die CellCept (2 g oder 3 g täglich) zusammen mit anderen immunsuppressiven Substanzen in kontrollierten klinischen Studien mit Nieren- (2-g-Daten), Herz- und Lebertransplantationspatienten, die mindestens 1 Jahr nachbeobachtet wurden, erhielten, waren mukokutane Candidose, CMV-Virämie/Syndrom und Herpes simplex. Der Anteil der Patienten mit CMV-Virämie/Syndrom betrug 13,5 %.

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

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 Patienten (≥ 65 Jahre):

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.

#### Andere Nebenwirkungen:

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

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

Innerhalb der Systemorganklassen werden die Nebenwirkungen unter Überschriften zur Häufigkeit aufgeführt, wobei folgende Kategorien Anwendung finden: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Systemorganklasse</b>		<b>Nebenwirkungen</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Sepsis, gastrointestinale Candidose, Harnwegsinfektion, Herpes simplex, Herpes zoster
	Häufig	Lungenentzündung, Influenza, Infektion der Atemwege, Candidose der Atemwege, gastrointestinale Infektion, Candidose, Gastroenteritis, Infektion, Bronchitis, Pharyngitis, Sinusitis, pilzbedingte Dermatitis, Candidose der Haut, vaginale Candidose, Rhinitis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Sehr häufig	-
	Häufig	Hautkrebs, benigne Neoplasie der Haut
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie
	Häufig	Panzytopenie, Leukozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Azidose, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Hypomagnesiämie, Hypokalziämie, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Hypophosphatämie, Hyperurikämie, Gicht, Anorexie



<b>Systemorganklasse</b>		<b>Nebenwirkungen</b>
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Erregung, Verwirrung, Depression, Angst, abnormes Denken, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	-
	Häufig	Konvulsionen, Hypertonie, Tremor, Somnolenz, pseudomyasthenisches Syndrom, Benommenheit, Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysgeusia
Herzerkrankungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Hypotonie, Hypertonie, Vasodilatation
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	-
	Häufig	Pleuraerguss, Dyspnoe, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit
	Häufig	Magen-Darm-Blutungen, Peritonitis, Ileus, Colitis, Magengeschwür, Duodenalgeschwür, Gastritis, Ösophagitis, Stomatitis, Verstopfung, Dyspepsie, Flatulenz, Aufstoßen
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Hepatitis, Ikterus, Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	-
	Häufig	Hypertrophie der Haut, Exanthem, Akne, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Gelenkschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	-
	Häufig	Niereninsuffizienz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	-
	Häufig	Ödeme, Fieber, Schüttelfrost, Schmerzen, Unwohlsein, Asthenie
Untersuchungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Erhöhte Leberenzymwerte, erhöhte Kreatininwerte im Blut, erhöhte Laktat-Dehydrogenase-Werte im Blut, erhöhte Blut-Harnstoff-Werte, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, Gewichtsverlust

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

Die folgenden Nebenwirkungen sind nach der Markteinführung beobachtet worden:

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

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

Erkrankungen, die mit der Immunsuppression zusammenhängen: Schwere, lebensbedrohende Infektionen, einschließlich Meningitis, Endokarditis, Tuberkulose und atypische Mykobakterieninfektion. 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.

Agranulozytose ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) und Neutropenie wurden gemeldet; daher ist ein regelmäßiges Monitoring der Patienten, welche CellCept einnehmen, ratsam (siehe Abschnitt 4.4). Es gab Berichte über aplastische Anämie und Knochenmarksdepression bei Patienten, die mit CellCept behandelt wurden, einige davon mit letalem Ausgang.

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

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

Kongenitale Erkrankungen: Für weitere Angaben siehe Abschnitt 4.6.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Bei Patienten, die eine Kombinationsbehandlung von CellCept mit anderen Immunsuppressiva erhielten, gab es Einzelfallberichte über interstitielle Lungenerkrankungen und Lungenfibrosen, wovon einige mit tödlichem Ausgang waren.

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

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Mycophenolatmofetil schnell und zu einem großen Teil absorbiert und in einer vollständigen präsystemischen Metabolisierung in MPA, den aktiven Metaboliten, umgewandelt. Wie durch die Suppression der akuten Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation gezeigt werden konnte, korreliert die immunsuppressive Wirkung von 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 Absorptionsgrad (MPA-AUC) von Mycophenolatmofetil wurde durch Nahrung nicht beeinflusst, wenn das Präparat in Dosen von zweimal täglich 1,5 g an Nierentransplantationspatienten verabreicht wurde. Hingegen nahm die  $C_{\max}$  von MPA in 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.

#### Biotransformation

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

#### Elimination

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

Bei den üblichen klinischen Konzentrationen werden MPA und MPAG nicht durch Dialyse entfernt. Bei hohen MPAG-Plasmakonzentrationen (> 100 µg/ml) werden jedoch geringe Mengen MPAG entfernt.

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

#### Niereninsuffizienz:

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

#### Verzögerte renale Transplantatfunktion:

Bei Patienten mit verzögerter renaler Transplantatfunktion nach der Verpflanzung war die mittlere MPA-AUC<sub>0-12</sub> vergleichbar mit derjenigen von Patienten nach der Transplantation, bei denen die Organfunktion nicht verzögert einsetzte. Die durchschnittliche Plasma-MPAG-AUC<sub>0-12</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.

#### Beeinträchtigte Leberfunktion:

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

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

Bei 49 pädiatrischen Nierentransplantationspatienten, 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 Patienten (≥ 65 Jahre):

Bei älteren Menschen ist die Pharmakokinetik von CellCept nicht entsprechend untersucht worden.

#### Orale Kontrazeptiva:

Die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva wurde durch gleichzeitige Verabreichung von CellCept nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.5). Eine Studie, in der gleichzeitig CellCept (zweimal täglich 1 g) und orale Kontrazeptiva, welche Ethinylestradiol (0,02 bis 0,04 mg) und Levonorgestrel (0,05 bis 0,15 mg), Desogestrel (0,15 mg) oder Gestoden (0,05 bis 0,10 mg) enthalten, verabreicht wurden und welche bei 18 Frauen ohne Transplantat (die keine anderen Immunsuppressiva einnahmen) während 3 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.

### **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  $C_{\max}$ ) dessen, was bei Herztransplantationspatienten nach Gabe der empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag gefunden wurde.

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

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

In teratologischen Studien bei Ratten und Kaninchen kam es mit  $6 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \times \text{Tag}^{-1}$  bei Ratten beziehungsweise  $90 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \times \text{Tag}^{-1}$  bei Kaninchen zu einer fetalen Fruchtresorption und zu Missbildungen (wie Anophthalmie, Agnathie und Hydrocephalus [bei Ratten] bzw. kardiovaskulären und renalen Anomalien, wie z.B. Ektopie des Herzens und der Nieren, Hernia diaphragmatica und Hernia umbilicalis [bei Kaninchen]), ohne dass beim Muttertier toxische Symptome auftraten. Die systemische Verfügbarkeit dieser Dosen entspricht ungefähr dem 0,5-Fachen oder weniger der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag für Nierentransplantationspatienten und ungefähr dem 0,3-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag für Herztransplantationspatienten.

Siehe Abschnitt 4.6.

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

CellCept Kapseln:  
Vorverkleisterte Maisstärke  
Croscarmellose-Natrium  
Povidon (K 90)  
Magnesiumstearat

Kapselhülle:  
Gelatine  
Indigocarmin (E 132)  
Eisenoxidhydrat (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)  
Kaliumhydroxid  
Schellack.

## **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**

CellCept 250 mg Kapseln: 1 Packung enthält 100 Kapseln (in Durchdrückstreifen zu 10 Stück).  
1 Packung enthält 300 Kapseln (in Durchdrückstreifen zu 10 Stück).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Vereinigtes Königreich

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

EU/1/96/005/001 CellCept (100 Kapseln)  
EU/1/96/005/003 CellCept (300 Kapseln)

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Februar 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Februar 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 Hydrochloridsalz).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.

Vor Verabreichung an den Patienten muss CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats rekonstituiert und weiter mit 5%iger Glucose-Infusionslösung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

## **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 NIEMALS ALS SCHNELLE ODER BOLUS-INJEKTION INTRAVENÖS VERABREICHT WERDEN.**

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.

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).

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

Anwendung bei 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 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 lebertransplantierte Patienten zweimal täglich 1,5 g (Tagesdosis: 3 g).



Anwendung bei Kindern: Die Verträglichkeit 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.

Anwendung bei älteren Menschen (≥ 65 Jahre): Bei älteren Patienten erweist sich die empfohlene Dosis von zweimal täglich 1 g für nieren- oder lebertransplantierte Patienten als geeignet.

Anwendung bei Niereninsuffizienz: Bei Nierentransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 25 ml x min<sup>-1</sup> x 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 Lebertransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

Anwendung bei schwerer Leberinsuffizienz: Bei nierentransplantierten Patienten mit schweren Leberparenchymschäden sind Dosisanpassungen nicht erforderlich.

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

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeitsreaktionen gegen CellCept wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist CellCept bei Patienten, die gegen Mycophenolatmofetil oder Mycophenolsäure überempfindlich sind, kontraindiziert. CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats ist bei Patienten, die gegen Polysorbat 80 überempfindlich sind, kontraindiziert.

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

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Patienten, die unter 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.

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

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

Patienten, die 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  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), 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).

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

Da CellCept mit einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen im Verdauungstrakt - einschließlich seltenen Fällen von gastrointestinalen Ulcera, Blutungen und Perforationen - in Zusammenhang gebracht worden ist, soll CellCept bei Patienten mit aktiven, schweren Erkrankungen des Verdauungstraktes nur zurückhaltend verabreicht werden.

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

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

Angesichts der beträchtlichen Verringerung der MPA-AUC durch Colestyramin ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von CellCept mit Medikamenten, welche den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen, Vorsicht geboten, da hierdurch die Wirksamkeit von CellCept verringert werden könnte. Nach intravenöser Verabreichung von CellCept ist zu erwarten, dass teilweise eine enterohepatische Rückresorption stattfindet.

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Aciclovir: Im Vergleich zur alleinigen Gabe von Aciclovir, wurden höhere Plasmakonzentrationen von Aciclovir beobachtet, wenn Mycophenolatmofetil und Aciclovir zusammen verabreicht wurden. Die Veränderungen der Pharmakokinetik von MPAG (dem phenolischen Glucuronid von MPA) waren minimal (MPAG-Anstieg um 8 %) und werden als klinisch nicht signifikant betrachtet. Da die Plasmakonzentrationen von MPAG und von Aciclovir bei Niereninsuffizienz erhöht sind, besteht die Möglichkeit, dass Mycophenolatmofetil und Aciclovir oder deren Prodrugs, z.B. Valaciclovir, um die tubuläre Sekretion konkurrieren und es zu einem weiteren Konzentrationsanstieg der beiden Substanzen kommen kann.

Colestyramin: Nach Verabreichung 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 Verabreichung Vorsicht geboten.

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

Ciclosporin A: Die Pharmakokinetik von Ciclosporin A (CsA) wird durch Mycophenolatmofetil nicht beeinflusst. Im Gegensatz dazu ist ein Anstieg der AUC von MPA um ca. 30 % zu erwarten, wenn die gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin abgebrochen wird.

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 ihre Prodrugs, z.B. Valganciclovir, gleichzeitig verabreicht werden, sind die Dosierungsempfehlungen für Ganciclovir zu beachten und die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden.

Orale Kontrazeptiva: Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik oraler Kontrazeptiva wurde durch gleichzeitige Verabreichung von CellCept nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 5.2).

Rifampicin: Bei Patienten, die kein Ciclosporin einnehmen, führte die gleichzeitige Anwendung von CellCept und Rifampicin zu einem Abfall der MPA-Exposition ( $AUC_{0-12}$ ) um 18 - 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.

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

Sevelamer: Ein Abfall der  $C_{max}$  und der  $AUC_{0-12}$  von MPA um 30 bzw. 25 % wurde beobachtet, wenn CellCept zusammen mit Sevelamer verabreicht wurde, dies hatte jedoch keine klinischen Konsequenzen (wie z.B. 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 Absorption von MPA so gering wie möglich zu halten. Zur Kombination von CellCept mit anderen Phosphatbindern als Sevelamer liegen keine Daten vor.

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

Norfloxacin und Metronidazol: Bei gesunden Freiwilligen wurde keine signifikante Interaktion beobachtet, wenn CellCept zusammen mit Norfloxacin und Metronidazol zeitlich getrennt verabreicht wurde. Die kombinierte Gabe von Norfloxacin und Metronidazol reduzierte jedoch die MPA-Exposition nach einer Einzeldosis von CellCept um ca. 30 %.

Ciprofloxacin und Amoxicillin plus Clavulansäure: In den ersten Tagen nach Beginn einer oralen Therapie mit Ciprofloxacin oder Amoxicillin plus Clavulansäure wurde bei Nierentransplantationspatienten eine Reduktion der MPA-Talspiegel um circa 50 % berichtet. Dieser Effekt tendierte während einer andauernden Antibiotikagabe dazu, sich abzuschwächen und innerhalb weniger Tage nach ihrem Absetzen wegzufallen. Die Veränderung der Talspiegel könnte möglicherweise die Veränderungen der Gesamt-MPA-Exposition nicht korrekt widerspiegeln. Daher sollte normalerweise und solange keine klinische Evidenz einer Dysfunktion des transplantierten Organs vorliegt, eine Änderung der Dosis von CellCept nicht notwendig sein. Während der Kombinationstherapie und für kurze Zeit nach der Antibiotikabehandlung sollte jedoch eine intensive klinische Kontrolle erfolgen.

Tacrolimus: Bei Lebertransplantationspatienten, die von Anfang an 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 Patienten, die gleichzeitig mit Tacrolimus behandelt wurden, zu einer Erhöhung der Tacrolimus-AUC um ca. 20 % (siehe auch Abschnitt 4.4). Bei Nierentransplantationspatienten scheint CellCept die Konzentration von Tacrolimus jedoch nicht zu verändern (siehe auch Abschnitt 4.4).

Weitere Interaktionen: Die gleichzeitige Verabreichung von Probenecid und Mycophenolatmofetil an Affen bewirkt einen 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.

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

## **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

### **Schwangerschaft**

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

Die Anwendung von CellCept während der Schwangerschaft ist nicht zu empfehlen und muss auf die Fälle beschränkt werden, bei denen keine geeignete Alternative mehr zur Verfügung steht. Bei schwangeren Frauen sollte CellCept nur dann verabreicht werden, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus überwiegt. Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von CellCept bei schwangeren Frauen vor. Jedoch wurde über angeborene Missbildungen, wie Missbildungen des Ohrs, das heißt abnormal geformte oder fehlende Ohrmuschel oder abnormal geformtes oder fehlendes Mittelohr, bei Kindern von Patientinnen berichtet, die während der Schwangerschaft mit CellCept in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden. Fälle von Fehlgeburten wurden bei Patientinnen nach einer CellCept Exposition gemeldet. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

## Stillzeit

Es hat sich gezeigt, dass Mycophenolatmofetil in die Muttermilch von laktierenden Ratten übertritt. Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff auch beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Aufgrund des Risikos schwerer unerwünschter Wirkungen von Mycophenolatmofetil beim gestillten Kind, ist CellCept bei stillenden Müttern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften und der beobachteten Nebenwirkungen ist ein Einfluss unwahrscheinlich.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Die folgenden Nebenwirkungen sind während klinischer Studien aufgetreten:

Die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verabreichung von CellCept in Kombination mit Ciclosporin und Corticosteroiden sind Diarrhö, Leukopenie, Sepsis und Erbrechen, und es ist erwiesen, dass bestimmte Infektionsarten häufiger auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Das Nebenwirkungsprofil im Zusammenhang mit der Verabreichung von CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats gleicht dem nach oraler Verabreichung von CellCept.

### 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). 0,6 % der Patienten, die CellCept (2 g oder 3 g täglich) zusammen mit anderen immunsuppressiven Substanzen in kontrollierten klinischen Studien mit Nieren- (2-g-Daten), Herz- und Lebertransplantationspatienten erhielten und mindestens 1 Jahr nachbeobachtet wurden, entwickelten lymphoproliferative Erkrankungen und Lymphome. Nicht-Melanom-Hautkarzinome traten bei 3,6 % der Patienten auf; andere Malignome bei 1,1 % der Patienten. Sicherheitsdaten über 3 Jahre ergaben bei Nieren- und Herztransplantationspatienten im Vergleich zu den 1-Jahresdaten keine unerwarteten Veränderungen bei der Malignominzidenz. Lebertransplantationspatienten wurden mindestens 1 Jahr, aber weniger als 3 Jahre nachbeobachtet.

### Opportunistische Infektionen:

Alle Transplantationspatienten sind einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen ausgesetzt; das Risiko steigt mit der Gesamtbelastung durch immunsuppressive Medikationen (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten opportunistischen Infektionen bei Patienten, die CellCept (2 g oder 3 g täglich) zusammen mit anderen immunsuppressiven Substanzen in kontrollierten klinischen Studien mit Nieren- (2-g-Daten), Herz- und Lebertransplantationspatienten, die mindestens 1 Jahr nachbeobachtet wurden, erhielten, waren mukokutane Candidose, CMV-Virämie/Syndrom und Herpes simplex. Der Anteil der Patienten mit CMV-Virämie/Syndrom betrug 13,5 %.

### Ältere Patienten (≥ 65 Jahre):

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.

### Andere Nebenwirkungen:

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die Erfahrungen zur Verträglichkeit mit oral verabreichtem CellCept bei nierentransplantierten Patienten. Die Angaben bei lebertransplantierten Patienten beziehen sich auf 14-tägige intravenöse Verabreichung von CellCept und darauf folgende orale Verabreichung. Die Nebenwirkungen, die wahrscheinlich oder möglicherweise mit CellCept in Zusammenhang stehen und in kontrollierten klinischen Studien bei  $\geq 1/10$  und bei  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$

der mit CellCept behandelten Nieren- (2-g-Daten) und Lebertransplantationspatienten gemeldet wurden, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

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

Innerhalb der Systemorganklassen werden die Nebenwirkungen unter Überschriften zur Häufigkeit aufgeführt, wobei folgende Kategorien Anwendung finden: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse		Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Sepsis, gastrointestinale Candidose, Harnwegsinfektion, Herpes simplex, Herpes zoster
	Häufig	Lungenentzündung, Influenza, Infektion der Atemwege, Candidose der Atemwege, gastrointestinale Infektion, Candidose, Gastroenteritis, Infektion, Bronchitis, Pharyngitis, Sinusitis, pilzbedingte Dermatitis, Candidose der Haut, vaginale Candidose, Rhinitis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Sehr häufig	-
	Häufig	Hautkrebs, benigne Neoplasie der Haut
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie
	Häufig	Panzytopenie, Leukozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Azidose, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Hypomagnesiämie, Hypokalziämie, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Hypophosphatämie, Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Depression, abnormes Denken, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	-
	Häufig	Konvulsionen, Hypertonie, Tremor, Somnolenz, Kopfschmerzen, Parästhesie
Herzerkrankungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Hypotonie, Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	-
	Häufig	Pleuraerguss, Dyspnoe, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit
	Häufig	Magen-Darm-Blutungen, Peritonitis, Ileus, Colitis, Magengeschwür, Duodenalgeschwür, Gastritis, Ösophagitis, Stomatitis, Verstopfung, Dyspepsie, Flatulenz
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Hepatitis

Systemorganklasse		Nebenwirkungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	-
	Häufig	Exanthem, Akne, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Gelenkschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	-
	Häufig	Niereninsuffizienz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	-
	Häufig	Ödeme, Fieber, Schüttelfrost, Schmerzen, Unwohlsein, Asthenie
Untersuchungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Erhöhte Leberenzymwerte, erhöhte Kreatininwerte im Blut, erhöhte Laktat-Dehydrogenase-Werte im Blut, erhöhte Blut-Harnstoff-Werte, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, Gewichtsverlust

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

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.

Die folgenden Nebenwirkungen sind nach der Markteinführung beobachtet worden:

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

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

Erkrankungen, die mit der Immunsuppression zusammenhängen:

Schwere, lebensbedrohende Infektionen einschließlich Meningitis, Endokarditis, Tuberkulose und atypische Mykobakterieninfektion. 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.

Agranulozytose ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) und Neutropenie wurden gemeldet; daher ist ein regelmäßiges Monitoring der Patienten, welche CellCept einnehmen, ratsam (siehe Abschnitt 4.4). Es gab Berichte über aplastische Anämie und Knochenmarksdepression bei Patienten, die mit CellCept behandelt wurden, einige davon mit letalem Ausgang.

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

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

Kongenitale Erkrankungen: Für weitere Angaben siehe Abschnitt 4.6.

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Bei Patienten, die eine Kombinationsbehandlung von CellCept mit anderen Immunsuppressiva erhielten, gab es Einzelfallberichte über interstitielle Lungenerkrankungen und Lungenfibrosen, wovon einige mit tödlichem Ausgang waren.

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

### 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.

#### Biotransformation

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

#### Elimination

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

Bei den üblichen klinischen Konzentrationen werden MPA und MPAG nicht durch Dialyse entfernt. Bei hohen MPAG-Plasmakonzentrationen (> 100 µg/ml) werden jedoch geringe Mengen MPAG entfernt.

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

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.

#### 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 x min<sup>-1</sup> x 1,73 m<sup>-2</sup>) um 28 - 75 % höher als die mittleren AUC gesunder Personen oder von Patienten mit Niereninsuffizienz geringeren Schweregrades. Jedoch war die mittlere MPAG-AUC nach Einzeldosen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz 3- bis 6-mal größer als bei solchen mit leichter Nierenfunktionsstörung oder gesunden Probanden, was mit der bekannten renalen Elimination von MPAG in Einklang steht. Die Verabreichung von Mycophenolatmofetil in Mehrfachdosen an Patienten mit schweren chronischen Nierenfunktionsstörungen ist nicht untersucht worden. Für 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>0-12</sub> vergleichbar mit derjenigen von Patienten nach der Transplantation, bei denen die Organfunktion nicht verzögert einsetzte. Die durchschnittliche Plasma-MPAG-AUC<sub>0-12</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.

#### Beeinträchtigte Leberfunktion:

Bei Probanden mit Alkoholzirrhose waren die Glucuronidierungsprozesse von MPA in der Leber durch die Erkrankung des Leberparenchyms relativ wenig beeinträchtigt. Der Einfluss der Lebererkrankung auf diesen Prozess hängt wahrscheinlich von der jeweiligen Krankheit ab.

Lebererkrankungen mit vorwiegender Schädigung der Galle, wie zum Beispiel die primäre biliäre Zirrhose, können sich jedoch anders auswirken.

#### Ältere Patienten (≥ 65 Jahre):

Bei älteren Menschen ist die Pharmakokinetik von CellCept nicht entsprechend untersucht worden.

#### Orale Kontrazeptiva:

Die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva wurde durch gleichzeitige Verabreichung von CellCept nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.5). Eine Studie, in der gleichzeitig CellCept (zweimal täglich 1 g) und orale Kontrazeptiva, welche Ethinylestradiol (0,02 bis 0,04 mg) und Levonorgestrel (0,05 bis 0,15 mg), Desogestrel (0,15 mg) oder Gestoden (0,05 bis 0,10 mg) enthalten, verabreicht wurden und welche bei 18 Frauen ohne Transplantat (die keine anderen Immunsuppressiva einnahmen) während 3 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.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In experimentellen Modellen war Mycophenolatmofetil nicht tumorerzeugend. Die höchste Dosis, die in den Tierstudien zur Kanzerogenität geprüft wurde, ergab ungefähr die 2- bis 3-fache systemische Verfügbarkeit (AUC oder  $C_{max}$ ) dessen, was bei Nierentransplantationspatienten nach Gabe der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag 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, nämlich mit der Inhibition der Nucleotidsynthese in sensitiven Zellen. Andere *In-vitro*-Untersuchungen zur Detektion von Genmutationen ergaben keinen Hinweis auf Genotoxizität.

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

In teratologischen Studien an Ratten und Kaninchen kam es mit  $6 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \times \text{Tag}^{-1}$  bei Ratten beziehungsweise  $90 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \times \text{Tag}^{-1}$  bei Kaninchen zu fetaler Fruchtresorption und zu Missbildungen (wie Anophthalmie, Agnathie und Hydrocephalus [bei Ratten] bzw. kardiovaskulären und renalen Anomalien, wie z.B. Ektopie des Herzens und der Nieren, Hernia diaphragmatica und Hernia umbilicalis [bei Kaninchen]), ohne dass beim Muttertier toxische Symptome auftraten. Die systemische Verfügbarkeit dieser Dosen entspricht ungefähr dem 0,5-Fachen oder weniger der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag.

Siehe Abschnitt 4.6.

Das Blut bildende System und das Lymphsystem waren die Organe, die in den toxikologischen Studien mit Mycophenolatmofetil bei Ratten, Mäusen, Hunden und Affen in erster Linie betroffen waren. Diese Erscheinungen traten bei einer systemischen Verfügbarkeit auf, die der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag entsprach oder niedriger war. Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden bei Hunden bei einer systemischen Verfügbarkeit beobachtet, die der empfohlenen klinischen Dosis entsprach bzw. niedriger war. Gastrointestinale und renale Nebenwirkungen in Verbindung mit Dehydratation wurden auch bei Affen bei der höchsten Dosis beobachtet (die systemische

Verfügbarkeit entsprach der nach Gabe der klinischen Dosis bzw. war größer). Das präklinische Toxizitätsprofil von Mycophenolatmofetil scheint mit den Nebenwirkungen übereinzustimmen, die bei klinischen Studien beim Menschen beobachtet wurden. Dadurch liegen nun für die Patienten maßgebliche Ergebnisse zur Verträglichkeit vor (siehe Abschnitt 4.8).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats:  
Polysorbat 80  
Wasserfreie 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 bis 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 bis 30 °C lagern.

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Vereinigtes Königreich

## **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: 14. Februar 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 mit CellCept soll von entsprechend qualifizierten Transplantationsspezialisten eingeleitet und fortgeführt werden.

#### Anwendung bei Nierentransplantation:

Erwachsene: Eine orale Therapie mit CellCept 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 CellCept 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, jünger als 2 Jahre, liegen begrenzte Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten vor. Sie reichen nicht aus, um Dosierungsvorschläge zu machen, und daher wird eine Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

#### Anwendung bei Herztransplantation:

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

Kinder: Für pädiatrische Herztransplantationspatienten liegen keine Daten vor.

### Anwendung bei Lebertransplantation:

Erwachsene: CellCept sollte nach einer Lebertransplantation für die ersten 4 Tage 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: Für pädiatrische Lebertransplantationspatienten liegen keine Daten vor.

Anwendung bei älteren Menschen (≥ 65 Jahre): Bei älteren Patienten erweist sich die empfohlene Dosis von zweimal täglich 1 g für nierentransplantierte Patienten und von zweimal täglich 1,5 g für Herz- oder Lebertransplantierte als geeignet.

Anwendung bei Niereninsuffizienz: Bei Nierentransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 25 ml x min<sup>-1</sup> x 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.

Anwendung bei schwerer Leberinsuffizienz: Bei nierentransplantierten Patienten mit schweren Leberparenchymschäden sind Dosisanpassungen nicht erforderlich. Zu herztransplantierten Patienten mit schweren Leberparenchymschäden liegen keine Daten vor.

Behandlung während einer Abstoßungsreaktion: MPA (Mycophenolsäure) ist der aktive Metabolit von 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.

### *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.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeitsreaktionen gegen CellCept wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist CellCept bei Patienten, die gegen Mycophenolatmofetil oder Mycophenolsäure überempfindlich sind, kontraindiziert.

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

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

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Patienten, die unter 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.

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

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

Patienten, die 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  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), 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).

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

Da CellCept mit einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen im Verdauungstrakt - einschließlich seltenen Fällen von gastrointestinalen Ulcera, Blutungen und Perforationen - in Zusammenhang gebracht worden ist, soll CellCept bei Patienten mit aktiven, schweren Erkrankungen des Verdauungstraktes nur zurückhaltend verabreicht werden.

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

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

Angesichts der beträchtlichen Verringerung der MPA-AUC durch Colestyramin ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von CellCept mit Medikamenten, welche den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen, Vorsicht geboten, da hierdurch die Wirksamkeit von CellCept verringert werden könnte.



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 Tacrolimus oder 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.

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

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Aciclovir: Im Vergleich zur alleinigen Gabe von Aciclovir, wurden höhere Plasmakonzentrationen von Aciclovir beobachtet, wenn Mycophenolatmofetil und Aciclovir zusammen verabreicht wurden. Die Veränderungen der Pharmakokinetik von MPAG (dem phenolischen Glucuronid von MPA) waren minimal (MPAG-Anstieg um 8 %) und werden als klinisch nicht signifikant betrachtet. Da die Plasmakonzentrationen von MPAG und von Aciclovir bei Niereninsuffizienz erhöht sind, besteht die Möglichkeit, dass Mycophenolatmofetil und Aciclovir oder deren Prodrugs, z.B. Valaciclovir, um die tubuläre Sekretion konkurrieren und es zu einem weiteren Konzentrationsanstieg der beiden Substanzen kommen kann.

Antazida und Protonenpumpeninhibitoren (PPIs): Bei gleichzeitiger Verabreichung von CellCept mit Antazida, wie z.B. Magnesium- und Aluminiumhydroxid, und Protonenpumpeninhibitoren, einschließlich Lansoprazol und Pantoprazol, wurde eine verringerte Mycophenolsäure-Exposition beobachtet. Ein Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von Transplantatabstoßungen oder Transplantatverlusten zwischen Patienten, die mit 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.

Colestyramin: Nach Verabreichung 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 Verabreichung Vorsicht geboten.

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

Ciclosporin A: Die Pharmakokinetik von Ciclosporin A (CsA) wird durch Mycophenolatmofetil nicht beeinflusst. Im Gegensatz dazu ist ein Anstieg der AUC von MPA um ca. 30 % zu erwarten, wenn die gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin abgebrochen wird.

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 ihre Prodrugs, z.B. Valganciclovir, gleichzeitig verabreicht werden, sind die Dosierungsempfehlungen für Ganciclovir zu beachten und die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden.

Orale Kontrazeptiva: Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik oraler Kontrazeptiva wurde durch gleichzeitige Verabreichung von CellCept nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 5.2).

Rifampicin: Bei Patienten, die kein Ciclosporin einnehmen, führte die gleichzeitige Anwendung von CellCept und Rifampicin zu einem Abfall der MPA-Exposition ( $AUC_{0-12}$ ) um 18 - 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.

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

Sevelamer: Ein Abfall der  $C_{max}$  und der  $AUC_{0-12}$  von MPA um 30 bzw. 25 % wurde beobachtet, wenn CellCept zusammen mit Sevelamer verabreicht wurde, dies hatte jedoch keine klinischen Konsequenzen (wie z.B. 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 Absorption von MPA so gering wie möglich zu halten. Zur Kombination von CellCept mit anderen Phosphatbindern als Sevelamer liegen keine Daten vor.

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

Norfloxacin und Metronidazol: Bei gesunden Freiwilligen wurde keine signifikante Interaktion beobachtet, wenn CellCept zusammen mit Norfloxacin und Metronidazol zeitlich getrennt verabreicht wurde. Die kombinierte Gabe von Norfloxacin und Metronidazol reduzierte jedoch die MPA-Exposition nach einer Einzeldosis von CellCept um ca. 30 %.

Ciprofloxacin und Amoxicillin plus Clavulansäure: In den ersten Tagen nach Beginn einer oralen Therapie mit Ciprofloxacin oder Amoxicillin plus Clavulansäure wurde bei Nierentransplantationspatienten eine Reduktion der MPA-Talspiegel um circa 50 % berichtet. Dieser Effekt tendierte während einer andauernden Antibiotikagabe dazu, sich abzuschwächen und innerhalb weniger Tage nach ihrem Absetzen wegzufallen. Die Veränderung der Talspiegel könnte möglicherweise die Veränderungen der Gesamt-MPA-Exposition nicht korrekt widerspiegeln. Daher sollte normalerweise und solange keine klinische Evidenz einer Dysfunktion des transplantierten Organs vorliegt, eine Änderung der Dosis von CellCept nicht notwendig sein. Während der Kombinationstherapie und für kurze Zeit nach der Antibiotikabehandlung sollte jedoch eine intensive klinische Kontrolle erfolgen.

Tacrolimus: Bei Lebertransplantationspatienten, die von Anfang an 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 Patienten, die gleichzeitig mit Tacrolimus behandelt wurden, zu einer Erhöhung der Tacrolimus-AUC um ca. 20 % (siehe auch Abschnitt 4.4). Bei Nierentransplantationspatienten scheint CellCept die Konzentration von Tacrolimus jedoch nicht zu verändern (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

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

## 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

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

Die Anwendung von CellCept während der Schwangerschaft ist nicht zu empfehlen und muss auf die Fälle beschränkt werden, bei denen keine geeignete Alternative mehr zur Verfügung steht. Bei schwangeren Frauen sollte CellCept nur dann verabreicht werden, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus überwiegt. Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von CellCept bei schwangeren Frauen vor. Jedoch wurde über angeborene Missbildungen, wie Missbildungen des Ohrs, das heißt abnormal geformte oder fehlende Ohrmuschel oder abnormal geformtes oder fehlendes Mittelohr, bei Kindern von Patientinnen berichtet, die während der Schwangerschaft mit CellCept in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden. Fälle von Fehlgeburten wurden bei Patientinnen nach einer CellCept Exposition gemeldet. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

### Stillzeit

Es hat sich gezeigt, dass Mycophenolatmofetil in die Muttermilch von laktierenden Ratten übertritt. Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff auch beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Aufgrund des Risikos schwerer unerwünschter Wirkungen von Mycophenolatmofetil beim gestillten Kind, ist CellCept bei stillenden Müttern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften und der beobachteten Nebenwirkungen ist ein Einfluss unwahrscheinlich.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Die folgenden Nebenwirkungen sind während klinischer Studien aufgetreten:

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

### Malignome:

Patienten, die unter Behandlung mit Immunsuppressiva stehen und hierzu eine Kombination von Arzneimitteln, einschließlich CellCept, erhalten, sind einem erhöhten Risiko von Lymphomen und anderen Malignomen, insbesondere der Haut, ausgesetzt (siehe Abschnitt 4.4). 0,6 % der Patienten, die CellCept (2 g oder 3 g täglich) zusammen mit anderen immunsuppressiven Substanzen in kontrollierten klinischen Studien mit Nieren- (2-g-Daten), Herz- und Lebertransplantationspatienten erhielten und mindestens 1 Jahr nachbeobachtet wurden, entwickelten lymphoproliferative Erkrankungen und Lymphome. Nicht-Melanom-Hautkarzinome traten bei 3,6 % der Patienten auf; andere Malignome bei 1,1 % der Patienten. Sicherheitsdaten über 3 Jahre ergaben bei Nieren- und Herztransplantationspatienten im Vergleich zu den 1-Jahresdaten keine unerwarteten Veränderungen bei der Malignominzidenz. Lebertransplantationspatienten wurden mindestens 1 Jahr, aber weniger als 3 Jahre nachbeobachtet.

### Opportunistische Infektionen:

Alle Transplantationspatienten sind einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen ausgesetzt; das Risiko steigt mit der Gesamtbelastung durch immunsuppressive Medikationen (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten opportunistischen Infektionen bei Patienten, die CellCept (2 g oder 3 g

täglich) zusammen mit anderen immunsuppressiven Substanzen in kontrollierten klinischen Studien mit Nieren- (2-g-Daten), Herz- und Lebertransplantationspatienten, die mindestens 1 Jahr nachbeobachtet wurden, erhielten, waren mukokutane Candidose, CMV-Virämie/Syndrom und Herpes simplex. Der Anteil der Patienten mit CMV-Virämie/Syndrom betrug 13,5 %.

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

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 Patienten (≥ 65 Jahre):

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.

Andere Nebenwirkungen:

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

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

Innerhalb der Systemorganklassen werden die Nebenwirkungen unter Überschriften zur Häufigkeit aufgeführt, wobei folgende Kategorien Anwendung finden: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse		Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Sepsis, gastrointestinale Candidose, Harnwegsinfektion, Herpes simplex, Herpes zoster
	Häufig	Lungenentzündung, Influenza, Infektion der Atemwege, Candidose der Atemwege, gastrointestinale Infektion, Candidose, Gastroenteritis, Infektion, Bronchitis, Pharyngitis, Sinusitis, pilzbedingte Dermatitis, Candidose der Haut, vaginale Candidose, Rhinitis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Sehr häufig	-
	Häufig	Hautkrebs, benigne Neoplasie der Haut

<b>Systemorganklasse</b>		<b>Nebenwirkungen</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie
	Häufig	Panzytopenie, Leukozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Azidose, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Hypomagnesiämie, Hypokalziämie, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Hypophosphatämie, Hyperurikämie, Gicht, Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Erregung, Verwirrung, Depression, Angst, abnormes Denken, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	-
	Häufig	Konvulsionen, Hypertonie, Tremor, Somnolenz, pseudomyasthenisches Syndrom, Benommenheit, Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysgeusia
Herzerkrankungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Hypotonie, Hypertonie, Vasodilatation
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	-
	Häufig	Pleuraerguss, Dyspnoe, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit
	Häufig	Magen-Darm-Blutungen, Peritonitis, Ileus, Colitis, Magengeschwür, Duodenalgeschwür, Gastritis, Ösophagitis, Stomatitis, Verstopfung, Dyspepsie, Flatulenz, Aufstoßen
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Hepatitis, Ikterus, Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	-
	Häufig	Hypertrophie der Haut, Exanthem, Akne, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Gelenkschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	-
	Häufig	Niereninsuffizienz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	-
	Häufig	Ödeme, Fieber, Schüttelfrost, Schmerzen, Unwohlsein, Asthenie
Untersuchungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Erhöhte Leberenzymwerte, erhöhte Kreatininwerte im Blut, erhöhte Laktat-Dehydrogenase-Werte im Blut, erhöhte Blut-Harnstoff-Werte, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, Gewichtsverlust

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

Die folgenden Nebenwirkungen sind nach der Markteinführung beobachtet worden:

Die Nebenwirkungen, über die nach der Markteinführung von CellCept berichtet wurde, gleichen denen, die in den kontrollierten Nieren-, Herz- und Lebertransplantationsstudien beobachtet wurden.

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

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

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

Agranulozytose ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) und Neutropenie wurden gemeldet; daher ist ein regelmäßiges Monitoring der Patienten, welche CellCept einnehmen, ratsam (siehe Abschnitt 4.4). Es gab Berichte über aplastische Anämie und Knochenmarksdepression bei Patienten, die mit CellCept behandelt wurden, einige davon mit letalem Ausgang.

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

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

Kongenitale Erkrankungen: Für weitere Angaben siehe Abschnitt 4.6.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Bei Patienten, die eine Kombinationsbehandlung von CellCept mit anderen Immunsuppressiva erhielten, gab es Einzelfallberichte über interstitielle Lungenerkrankungen und Lungenfibrosen, wovon einige mit tödlichem Ausgang waren.

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

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Mycophenolatmofetil schnell und zu einem großen Teil absorbiert und in einer vollständigen präsystemischen Metabolisierung in MPA, den aktiven Metaboliten, umgewandelt. Wie durch die Suppression der akuten Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation gezeigt werden konnte, korreliert die immunsuppressive Wirkung von 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 Absorptionsgrad (MPA-AUC) von Mycophenolatmofetil wurde durch Nahrung nicht beeinflusst, wenn das Präparat in Dosen von zweimal täglich 1,5 g an Nierentransplantationspatienten verabreicht wurde. Hingegen nahm die  $C_{max}$  von MPA in 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.

#### Biotransformation

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

#### Elimination

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

Bei den üblichen klinischen Konzentrationen werden MPA und MPAG nicht durch Dialyse entfernt. Bei hohen MPAG-Plasmakonzentrationen (> 100 µg/ml) werden jedoch geringe Mengen MPAG entfernt.

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

#### Niereninsuffizienz:

In einer Einzeldosisstudie (6 Probanden/Gruppe) waren die mittleren AUC von MPA im Plasma bei Patienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 25 ml x min<sup>-1</sup> x 1,73 m<sup>-2</sup>) um 28 - 75 % höher als die mittleren AUC gesunder Personen oder von Patienten mit Niereninsuffizienz geringeren Schweregrades. Jedoch war die mittlere MPAG-AUC nach Einzeldosen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz 3- bis 6-mal größer als bei solchen mit leichter Nierenfunktionsstörung oder gesunden Probanden, was mit der bekannten renalen Elimination von MPAG in Einklang steht. Die Verabreichung von Mycophenolatmofetil in Mehrfachdosen an Patienten mit schweren chronischen Nierenfunktionsstörungen ist nicht untersucht worden. Für herz- oder lebertransplantierte Patienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

#### Verzögerte renale Transplantatfunktion:

Bei Patienten mit verzögerter renaler Transplantatfunktion nach der Verpflanzung war die mittlere MPA-AUC<sub>0-12</sub> vergleichbar mit derjenigen von Patienten nach der Transplantation, bei denen die Organfunktion nicht verzögert einsetzte. Die durchschnittliche Plasma-MPAG-AUC<sub>0-12</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.

#### Beeinträchtigte Leberfunktion:

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

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

Bei 49 pädiatrischen Nierentransplantationspatienten, 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 Patienten (≥ 65 Jahre):

Bei älteren Menschen ist die Pharmakokinetik von CellCept nicht entsprechend untersucht worden.

#### Orale Kontrazeptiva:

Die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva wurde durch gleichzeitige Verabreichung von CellCept nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.5). Eine Studie, in der gleichzeitig CellCept (zweimal täglich 1 g) und orale Kontrazeptiva, welche Ethinylestradiol (0,02 bis 0,04 mg) und Levonorgestrel (0,05 bis 0,15 mg), Desogestrel (0,15 mg) oder Gestoden (0,05 bis 0,10 mg) enthalten, verabreicht wurden und welche bei 18 Frauen ohne Transplantat (die keine anderen Immunsuppressiva einnahmen) während 3 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.



### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In experimentellen Modellen war Mycophenolatmofetil nicht tumorerzeugend. Die höchste Dosis, die in den Tierstudien zur Kanzerogenität geprüft wurde, ergab ungefähr die 2- bis 3-fache systemische Verfügbarkeit (AUC oder  $C_{\max}$ ) dessen, was bei Nierentransplantationspatienten nach Gabe der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag bzw. die 1,3- bis 2-fache systemische Verfügbarkeit (AUC oder  $C_{\max}$ ) dessen, was bei Herztransplantationspatienten nach Gabe der empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag gefunden wurde.

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

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

In teratologischen Studien an Ratten und Kaninchen kam es mit  $6 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \times \text{Tag}^{-1}$  bei Ratten beziehungsweise  $90 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \times \text{Tag}^{-1}$  bei Kaninchen zu einer fetalen Fruchtresorption und zu Missbildungen (wie Anophthalmie, Agnathie und Hydrocephalus [bei Ratten] bzw. kardiovaskulären und renalen Anomalien, wie z.B. Ektopie des Herzens und der Nieren, Hernia diaphragmatica und Hernia umbilicalis [bei Kaninchen]), ohne dass beim Muttertier toxische Symptome auftraten. Die systemische Verfügbarkeit dieser Dosen entspricht ungefähr dem 0,5-Fachen oder weniger der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag für Nierentransplantationspatienten und ungefähr dem 0,3-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag für Herztransplantationspatienten.

Siehe Abschnitt 4.6.

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

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

Sorbitol

Hochdisperses Siliciumdioxid

Natriumcitrat

Phospholipide aus Sojabohnen

Gemischtes Fruchtaroma

Xanthangummi

Aspartam (E 951)\*

Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218)

Wasserfreie 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 - 165 ml. 5 ml der rekonstituierten Suspension enthalten 1 g Mycophenolatmofetil.

Ein Adapter sowie 2 orale Dispenser sind ebenfalls beigelegt.

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

Da Mycophenolatmofetil bei Ratten und Kaninchen eine teratogene Wirkung hatte, muss die Inhalation oder ein direkter Kontakt der Trockensubstanz mit Haut oder Schleimhäuten sowie ein direkter Kontakt der zubereiteten Suspension mit der Haut vermieden werden. Sollte dies dennoch der Fall sein, muss die entsprechende Stelle gründlich mit Wasser und Seife gereinigt, die Augen mit Leitungswasser gespült werden.

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.

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 Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Vereinigtes Königreich

## **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: 14. Februar 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.

CellCept Tabletten: Lilafarbene Tabletten in Caplet-Form, die auf einer Seite die Prägung „CellCept 500“ und auf der anderen das „Firmenlogo“ 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 mit CellCept soll von entsprechend qualifizierten Transplantationsspezialisten eingeleitet und fortgeführt werden.

#### Anwendung bei Nierentransplantation:

Erwachsene: Eine orale Therapie mit CellCept 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  $600 \text{ mg/m}^2$  zweimal täglich oral verabreicht (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 2 g). CellCept Tabletten sollten nur Patienten mit einer Körperoberfläche von mehr als  $1,5 \text{ m}^2$  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, jünger als 2 Jahre, liegen begrenzte Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten vor. Sie reichen nicht aus, um Dosierungsvorschläge zu machen, und daher wird eine Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

#### Anwendung bei Herztransplantation:

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

Kinder: Für pädiatrische Herztransplantationspatienten liegen keine Daten vor.

#### Anwendung bei Lebertransplantation:

Erwachsene: CellCept sollte nach einer Lebertransplantation für die ersten 4 Tage 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: Für pädiatrische Lebertransplantationspatienten liegen keine Daten vor.

Anwendung bei älteren Menschen (≥ 65 Jahre): Bei älteren Patienten erweist sich die empfohlene Dosis von zweimal täglich 1 g für nierentransplantierte Patienten und von zweimal täglich 1,5 g für Herz- oder Lebertransplantierte als geeignet.

Anwendung bei Niereninsuffizienz: Bei Nierentransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate  $< 25 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^2$ ) 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 Herz- oder Lebertransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

Anwendung bei schwerer Leberinsuffizienz: Bei nierentransplantierten Patienten mit schweren Leberparenchymschäden sind Dosisanpassungen nicht erforderlich. Zu herztransplantierten Patienten mit schweren Leberparenchymschäden liegen keine Daten vor.

Behandlung während einer Abstoßungsreaktion: MPA (Mycophenolsäure) ist der aktive Metabolit von 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.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeitsreaktionen gegen CellCept wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist CellCept bei Patienten, die gegen Mycophenolatmofetil oder Mycophenolsäure überempfindlich sind, kontraindiziert.

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

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Patienten, die unter 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.

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

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

Patienten, die 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  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), könnte es angebracht sein, die Behandlung abzurechnen 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).

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

Da CellCept mit einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen im Verdauungstrakt - einschließlich seltenen Fällen von gastrointestinalen Ulcera, Blutungen und Perforationen - in Zusammenhang gebracht worden ist, soll CellCept bei Patienten mit aktiven, schweren Erkrankungen des Verdauungstraktes nur zurückhaltend verabreicht werden.

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

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

Angesichts der beträchtlichen Verringerung der MPA-AUC durch Colestyramin ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von CellCept mit Medikamenten, welche den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen, Vorsicht geboten, da hierdurch die Wirksamkeit von CellCept verringert werden könnte.

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Aciclovir: Im Vergleich zur alleinigen Gabe von Aciclovir, wurden höhere Plasmakonzentrationen von Aciclovir beobachtet, wenn Mycophenolatmofetil und Aciclovir zusammen verabreicht wurden. Die Veränderungen der Pharmakokinetik von MPAG (dem phenolischen Glucuronid von MPA) waren minimal (MPAG-Anstieg um 8 %) und werden als klinisch nicht signifikant betrachtet. Da die Plasmakonzentrationen von MPAG und von Aciclovir bei Niereninsuffizienz erhöht sind, besteht die Möglichkeit, dass Mycophenolatmofetil und Aciclovir oder deren Prodrugs, z.B. Valaciclovir, um die tubuläre Sekretion konkurrieren und es zu einem weiteren Konzentrationsanstieg der beiden Substanzen kommen kann.

Antazida und Protonenpumpeninhibitoren (PPIs): Bei gleichzeitiger Verabreichung von CellCept mit Antazida, wie z.B. Magnesium- und Aluminiumhydroxid, und Protonenpumpeninhibitoren, einschließlich Lansoprazol und Pantoprazol, wurde eine verringerte Mycophenolsäure-Exposition beobachtet. Ein Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von Transplantatabstoßungen oder Transplantatverlusten zwischen Patienten, die mit 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.

Colestyramin: Nach Verabreichung 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 Verabreichung Vorsicht geboten.

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

Ciclosporin A: Die Pharmakokinetik von Ciclosporin A (CsA) wird durch Mycophenolatmofetil nicht beeinflusst. Im Gegensatz dazu ist ein Anstieg der AUC von MPA um ca. 30 % zu erwarten, wenn die gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin abgebrochen wird.

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 ihre Prodrugs, z.B. Valganciclovir, gleichzeitig verabreicht werden, sind die Dosierungsempfehlungen für Ganciclovir zu beachten und die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden.

Orale Kontrazeptiva: Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik oraler Kontrazeptiva wurde durch gleichzeitige Verabreichung von CellCept nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 5.2).

Rifampicin: Bei Patienten, die kein Ciclosporin einnehmen, führte die gleichzeitige Anwendung von CellCept und Rifampicin zu einem Abfall der MPA-Exposition ( $AUC_{0-12}$ ) um 18 - 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.

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

Sevelamer: Ein Abfall der  $C_{max}$  und der  $AUC_{0-12}$  von MPA um 30 bzw. 25 % wurde beobachtet, wenn CellCept zusammen mit Sevelamer verabreicht wurde, dies hatte jedoch keine klinischen Konsequenzen (wie z.B. 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 Absorption von MPA so gering wie möglich zu halten. Zur Kombination von CellCept mit anderen Phosphatbindern als Sevelamer liegen keine Daten vor.

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

Norfloxacin und Metronidazol: Bei gesunden Freiwilligen wurde keine signifikante Interaktion beobachtet, wenn CellCept zusammen mit Norfloxacin und Metronidazol zeitlich getrennt verabreicht wurde. Die kombinierte Gabe von Norfloxacin und Metronidazol reduzierte jedoch die MPA-Exposition nach einer Einzeldosis von CellCept um ca. 30 %.

Ciprofloxacin und Amoxicillin plus Clavulansäure: In den ersten Tagen nach Beginn einer oralen Therapie mit Ciprofloxacin oder Amoxicillin plus Clavulansäure wurde bei Nierentransplantationspatienten eine Reduktion der MPA-Talspiegel um circa 50 % berichtet. Dieser Effekt tendierte während einer andauernden Antibiotikagabe dazu, sich abzuschwächen und innerhalb weniger Tage nach ihrem Absetzen wegzufallen. Die Veränderung der Talspiegel könnte möglicherweise die Veränderungen der Gesamt-MPA-Exposition nicht korrekt widerspiegeln. Daher sollte normalerweise und solange keine klinische Evidenz einer Dysfunktion des transplantierten Organs vorliegt, eine Änderung der Dosis von CellCept nicht notwendig sein. Während der Kombinationstherapie und für kurze Zeit nach der Antibiotikabehandlung sollte jedoch eine intensive klinische Kontrolle erfolgen.

Tacrolimus: Bei Lebertransplantationspatienten, die von Anfang an 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 Patienten, die gleichzeitig mit Tacrolimus behandelt wurden, zu einer Erhöhung der Tacrolimus-AUC um ca. 20 % (siehe auch Abschnitt 4.4). Bei Nierentransplantationspatienten scheint CellCept die Konzentration von Tacrolimus jedoch nicht zu verändern (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

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

## **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

### **Schwangerschaft**

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



Die Anwendung von CellCept während der Schwangerschaft ist nicht zu empfehlen und muss auf die Fälle beschränkt werden, bei denen keine geeignete Alternative mehr zur Verfügung steht. Bei schwangeren Frauen sollte CellCept nur dann verabreicht werden, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus überwiegt. Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von CellCept bei schwangeren Frauen vor. Jedoch wurde über angeborene Missbildungen, wie Missbildungen des Ohrs, das heißt abnormal geformte oder fehlende Ohrmuschel oder abnormal geformtes oder fehlendes Mittelohr, bei Kindern von Patientinnen berichtet, die während der Schwangerschaft mit CellCept in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden. Fälle von Fehlgeburten wurden bei Patientinnen nach einer CellCept Exposition gemeldet. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

#### Stillzeit

Es hat sich gezeigt, dass Mycophenolatmofetil in die Muttermilch von laktierenden Ratten übertritt. Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff auch beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Aufgrund des Risikos schwerer unerwünschter Wirkungen von Mycophenolatmofetil beim gestillten Kind, ist CellCept bei stillenden Müttern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften und der beobachteten Nebenwirkungen ist ein Einfluss unwahrscheinlich.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Die folgenden Nebenwirkungen sind während klinischer Studien aufgetreten:

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

##### Malignome:

Patienten, die unter Behandlung mit Immunsuppressiva stehen und hierzu eine Kombination von Arzneimitteln, einschließlich CellCept, erhalten, sind einem erhöhten Risiko von Lymphomen und anderen Malignomen, insbesondere der Haut, ausgesetzt (siehe Abschnitt 4.4). 0,6 % der Patienten, die CellCept (2 g oder 3 g täglich) zusammen mit anderen immunsuppressiven Substanzen in kontrollierten klinischen Studien mit Nieren- (2-g-Daten), Herz- und Lebertransplantationspatienten erhielten und mindestens 1 Jahr nachbeobachtet wurden, entwickelten lymphoproliferative Erkrankungen und Lymphome. Nicht-Melanom-Hautkarzinome traten bei 3,6 % der Patienten auf; andere Malignome bei 1,1 % der Patienten. Sicherheitsdaten über 3 Jahre ergaben bei Nieren- und Herztransplantationspatienten im Vergleich zu den 1-Jahresdaten keine unerwarteten Veränderungen bei der Malignominzidenz. Lebertransplantationspatienten wurden mindestens 1 Jahr, aber weniger als 3 Jahre nachbeobachtet.

##### Opportunistische Infektionen:

Alle Transplantationspatienten sind einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen ausgesetzt; das Risiko steigt mit der Gesamtbelastung durch immunsuppressive Medikationen (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten opportunistischen Infektionen bei Patienten, die CellCept (2 g oder 3 g täglich) zusammen mit anderen immunsuppressiven Substanzen in kontrollierten klinischen Studien mit Nieren- (2-g-Daten), Herz- und Lebertransplantationspatienten, die mindestens 1 Jahr nachbeobachtet wurden, erhielten, waren mukokutane Candidose, CMV-Virämie/Syndrom und Herpes simplex. Der Anteil der Patienten mit CMV-Virämie/Syndrom betrug 13,5 %.

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

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 Patienten (≥ 65 Jahre):

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.

Andere Nebenwirkungen:

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

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

Innerhalb der Systemorganklassen werden die Nebenwirkungen unter Überschriften zur Häufigkeit aufgeführt, wobei folgende Kategorien Anwendung finden: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse		Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Sepsis, gastrointestinale Candidose, Harnwegsinfektion, Herpes simplex, Herpes zoster
	Häufig	Lungenentzündung, Influenza, Infektion der Atemwege, Candidose der Atemwege, gastrointestinale Infektion, Candidose, Gastroenteritis, Infektion, Bronchitis, Pharyngitis, Sinusitis, pilzbedingte Dermatitis, Candidose der Haut, vaginale Candidose, Rhinitis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Sehr häufig	-
	Häufig	Hautkrebs, benigne Neoplasie der Haut
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie
	Häufig	Panzytopenie, Leukozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Azidose, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Hypomagnesiämie, Hypokalziämie, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Hypophosphatämie, Hyperurikämie, Gicht, Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Erregung, Verwirrung, Depression, Angst, abnormes Denken, Schlaflosigkeit

<b>Systemorganklasse</b>		<b>Nebenwirkungen</b>
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	-
	Häufig	Konvulsionen, Hypertonie, Tremor, Somnolenz, pseudomyasthenisches Syndrom, Benommenheit, Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysgeusia
Herzerkrankungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Hypotonie, Hypertonie, Vasodilatation
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	-
	Häufig	Pleuraerguss, Dyspnoe, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit
	Häufig	Magen-Darm-Blutungen, Peritonitis, Ileus, Colitis, Magengeschwür, Duodenalgeschwür, Gastritis, Ösophagitis, Stomatitis, Verstopfung, Dyspepsie, Flatulenz, Aufstoßen
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Hepatitis, Ikterus, Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	-
	Häufig	Hypertrophie der Haut, Exanthem, Akne, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Gelenkschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	-
	Häufig	Niereninsuffizienz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	-
	Häufig	Ödeme, Fieber, Schüttelfrost, Schmerzen, Unwohlsein, Asthenie
Untersuchungen	Sehr häufig	-
	Häufig	Erhöhte Leberenzymwerte, erhöhte Kreatininwerte im Blut, erhöhte Laktat-Dehydrogenase-Werte im Blut, erhöhte Blut-Harnstoff-Werte, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, Gewichtsverlust

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

**Die folgenden Nebenwirkungen sind nach der Markteinführung beobachtet worden:**

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

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

**Erkrankungen, die mit der Immunsuppression zusammenhängen:** Schwere, lebensbedrohende Infektionen einschließlich Meningitis, Endokarditis, Tuberkulose und atypische Mykobakterieninfektion. 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.

Agranulozytose ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) und Neutropenie wurden gemeldet; daher ist ein regelmäßiges Monitoring der Patienten, welche CellCept einnehmen, ratsam (siehe Abschnitt 4.4). Es gab Berichte über aplastische Anämie und Knochenmarksdepression bei Patienten, die mit CellCept behandelt wurden, einige davon mit letalem Ausgang.

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

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

Kongenitale Erkrankungen: Für weitere Angaben siehe Abschnitt 4.6.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Bei Patienten, die eine Kombinationsbehandlung von CellCept mit anderen Immunsuppressiva erhielten, gab es Einzelfallberichte über interstitielle Lungenerkrankungen und Lungenfibrosen, wovon einige mit tödlichem Ausgang waren.

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Mycophenolatmofetil schnell und zu einem großen Teil absorbiert und in einer vollständigen präsystemischen Metabolisierung in MPA, den aktiven Metaboliten, umgewandelt. Wie durch die Suppression der akuten Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation gezeigt werden konnte, korreliert die immunsuppressive Wirkung von 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 Absorptionsgrad (MPA-AUC) von Mycophenolatmofetil wurde durch Nahrung nicht beeinflusst, wenn das Präparat in Dosen von zweimal täglich 1,5 g an Nierentransplantationspatienten verabreicht wurde. Hingegen nahm die  $C_{\max}$  von MPA in 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.

### Biotransformation

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

### Elimination

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

Bei den üblichen klinischen Konzentrationen werden MPA und MPAG nicht durch Dialyse entfernt. Bei hohen MPAG-Plasmakonzentrationen (> 100 µg/ml) werden jedoch geringe Mengen MPAG entfernt.

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

### Niereninsuffizienz:

In einer Einzeldosisstudie (6 Probanden/Gruppe) waren die mittleren AUC von MPA im Plasma bei Patienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 25 ml x min<sup>-1</sup> x 1,73 m<sup>-2</sup>) um 28 - 75 % höher als die mittleren AUC gesunder Personen oder von Patienten mit Niereninsuffizienz geringeren Schweregrades. Jedoch war die mittlere MPAG-AUC nach Einzeldosen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz 3- bis 6-mal größer als bei solchen mit leichter Nierenfunktionsstörung oder gesunden Probanden, was mit der bekannten renalen Elimination von MPAG in Einklang steht. Die Verabreichung von Mycophenolatmofetil in

Mehrfachdosen an Patienten mit schweren chronischen Nierenfunktionsstörungen ist nicht untersucht worden. Für herz- oder lebertransplantierte Patienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

#### Verzögerte renale Transplantatfunktion:

Bei Patienten mit verzögerter renaler Transplantatfunktion nach der Verpflanzung war die mittlere MPA-AUC<sub>0-12</sub> vergleichbar mit derjenigen von Patienten nach der Transplantation, bei denen die Organfunktion nicht verzögert einsetzte. Die durchschnittliche Plasma-MPAG-AUC<sub>0-12</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.

#### Beeinträchtigte Leberfunktion:

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

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

Bei 49 pädiatrischen Nierentransplantationspatienten, 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 Patienten (≥ 65 Jahre):

Bei älteren Menschen ist die Pharmakokinetik von CellCept nicht entsprechend untersucht worden.

#### Orale Kontrazeptiva:

Die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva wurde durch gleichzeitige Verabreichung von CellCept nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.5). Eine Studie, in der gleichzeitig CellCept (zweimal täglich 1 g) und orale Kontrazeptiva, welche Ethinylestradiol (0,02 bis 0,04 mg) und Levonorgestrel (0,05 bis 0,15 mg), Desogestrel (0,15 mg) oder Gestoden (0,05 bis 0,10 mg) enthalten, verabreicht wurden und welche bei 18 Frauen ohne Transplantat (die keine anderen Immunsuppressiva einnahmen) während 3 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.

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

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

In teratologischen Studien an Ratten und Kaninchen kam es mit  $6 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \times \text{Tag}^{-1}$  bei Ratten beziehungsweise  $90 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \times \text{Tag}^{-1}$  bei Kaninchen zu einer fetalen Fruchtresorption und zu Missbildungen (wie Anophthalmie, Agnathie und Hydrocephalus [bei Ratten] bzw. kardiovaskulären und renalen Anomalien, wie z.B. Ektopie des Herzens und der Nieren, Hernia diaphragmatica und Hernia umbilicalis [bei Kaninchen]), ohne dass beim Muttertier toxische Symptome auftraten. Die systemische Verfügbarkeit dieser Dosen entspricht ungefähr dem 0,5-Fachen oder weniger der empfohlenen klinischen Dosis von  $2 \text{ g/Tag}$  für Nierentransplantationspatienten und ungefähr dem 0,3-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis von  $3 \text{ g/Tag}$  für Herztransplantationspatienten.

Siehe Abschnitt 4.6.

Das Blut bildende System und das Lymphsystem waren die Organe, die in den toxikologischen Studien mit Mycophenolatmofetil bei Ratten, Mäusen, Hunden und Affen in erster Linie betroffen waren. Diese Erscheinungen traten bei einer systemischen Verfügbarkeit auf, die der empfohlenen klinischen Dosis von  $2 \text{ g/Tag}$  für Nierentransplantationspatienten entsprach oder niedriger war. Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden bei Hunden bei einer systemischen Verfügbarkeit beobachtet, die der empfohlenen klinischen Dosis entsprach bzw. niedriger war. Gastrointestinale und renale Nebenwirkungen in Verbindung mit Dehydratation wurden auch bei Affen bei der höchsten Dosis beobachtet (die systemische Verfügbarkeit entsprach der nach Gabe der klinischen Dosis bzw. war größer). Das präklinische Toxizitätsprofil von Mycophenolatmofetil scheint mit den Nebenwirkungen übereinzustimmen, die bei klinischen Studien beim Menschen beobachtet wurden. Dadurch liegen nun für die Patienten maßgebliche Ergebnisse zur Verträglichkeit vor (siehe Abschnitt 4.8).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

CellCept Tabletten:

Mikrokristalline Cellulose  
Povidon (K 90)  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat

Überzug der Tablette:

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

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

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

Nicht über 30 °C lagern. Die Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

CellCept Filmtabletten zu 500 mg:

1 Packung enthält 50 Tabletten (in Durchdrückstreifen zu 10 Stück)

1 Packung enthält 150 Tabletten (in Durchdrückstreifen zu 10 Stück)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Da Mycophenolatmofetil bei Ratten und Kaninchen eine teratogene Wirkung hatte, sollten die Tabletten von CellCept nicht zerdrückt werden.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Vereinigtes Königreich

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

EU/1/96/005/002 CellCept (50 Tabletten)

EU/1/96/005/004 CellCept (150 Tabletten)

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Februar 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Februar 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, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- 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, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

- 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 Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

- 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**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen 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) vor.

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

Nicht zutreffend.

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

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

**CellCept 250 mg Kapseln**  
Mycophenolatmofetil

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Kapsel enthält 250 mg Mycophenolatmofetil.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

100 Kapseln

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

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Mit CellCept 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 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**

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen

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

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/005/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

cellcept 250 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

**CellCept 250 mg Kapseln**  
Mycophenolatmofetil

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Kapsel enthält 250 mg Mycophenolatmofetil.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

300 Kapseln

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

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Mit CellCept 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 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**

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen

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

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/005/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

cellcept 250 mg



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERFOLIE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

**CellCept 250 mg Kapseln**  
Mycophenolatmofetil

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration Ltd.

**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 Hydrochloridsalz.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

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

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

4 Durchstechflaschen

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

Nur zur intravenösen Infusion  
Vor Gebrauch rekonstituieren und verdünnen  
Packungsbeilage beachten

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Hautkontakt mit der Infusionslösung vermeiden

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**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**

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen

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

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/005/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FLASCHENETIKETT**

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

CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats  
Mycophenolatmofetil

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Nur zur intravenösen Infusion  
Packungsbeilage beachten

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

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

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FALTSCHACHTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

**2. WIRKSTOFF(E)**

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**

1 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  
Das nutzbare Volumen der zubereiteten Lösung beträgt 160 – 165 ml  
1 Flaschenadapter und 2 orale Dispenser sind der Packung beigelegt

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

Zum Einnehmen nach Herstellung einer Suspension

Flasche vor Gebrauch gut schütteln

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

Packungsbeilage beachten

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR 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

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern  
Die Haltbarkeit der zubereiteten Suspension beträgt 2 Monate

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

**Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen**

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

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/005/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

cellcept

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS  
FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

**2. WIRKSTOFF(E)**

5 ml Suspension enthalten nach Zubereitung 1 g Mycophenolatmofetil.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält E 951 und E 218.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

35 g Mycophenolatmofetil in 110 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

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

Zum Einnehmen

Vor Gebrauch gut schütteln

Packungsbeilage beachten

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND  
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Pulver nicht einatmen  
Hautkontakt vermeiden

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern  
Haltbarkeit nach Zubereitung 2 Monate  
Verwendbar bis

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

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/005/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**



**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**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Mit CellCept Filmtabletten sollte vorsichtig hantiert werden  
Tabletten nicht zerbrechen

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern  
Die Durchdrückstreifen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

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

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen

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

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/005/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

cellcept 500 mg

**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**

150 Tabletten

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

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Mit CellCept Filmtabletten sollte vorsichtig hantiert werden  
Tabletten nicht zerbrechen

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern  
Die Durchdrückstreifen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

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

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen

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

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/96/005/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

cellcept 500 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERFOLIE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CellCept 500 mg Tabletten  
Mycophenolatmofetil

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration Ltd.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### CellCept 250 mg Kapseln 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?

Der vollständige Name Ihres Arzneimittels lautet CellCept 250 mg Kapseln.

- In dieser Packungsbeilage wird der kürzere Name CellCept verwendet.

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
- Corticosteroide.

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

**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 schwanger sind oder 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 ganz sicher sind.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie CellCept einnehmen, wenn:

- Sie Anzeichen einer Infektion, wie z.B. Fieber oder Halsschmerzen, haben
- Sie unerwartete blaue Flecken oder Blutungen haben
- Sie bereits einmal Probleme mit dem Magen-Darm-Trakt, wie z.B. Magengeschwüre, hatten

- Sie eine Schwangerschaft planen oder während der Anwendung von CellCept schwanger werden. Fragen Sie vor der Einnahme von 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.

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

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, einschließlich 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).

### **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.

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

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

## **Schwangerschaft, Verhütung und Stillzeit**

### **Schwangerschaft**

- **Wenn Sie schwanger sind**, nehmen Sie CellCept nicht ein, da CellCept zu Fehlgeburten führen oder Ihr ungeborenes Kind schädigen könnte (z.B. die Entwicklung der Ohren beeinträchtigen könnte).
  - Unter bestimmten Umständen können Sie und Ihr Arzt entscheiden, dass der Nutzen der Anwendung von CellCept für Ihre Gesundheit größer ist als die möglichen Risiken für Ihr ungeborenes Kind.
- **Wenn Sie eine Schwangerschaft planen**, sprechen Sie vorher mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird mit Ihnen über andere Arzneimittel sprechen, die Sie einnehmen können, um eine Abstoßung Ihres verpflanzten Organs zu verhindern.
- **Wenn Sie glauben schwanger zu sein, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.** Nehmen Sie CellCept trotzdem noch solange ein, bis Sie Ihren Arzt aufgesucht haben.

Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie vor der Einnahme von CellCept einen Schwangerschaftstest durchführen. Nur wenn der Test negativ ist, können Sie mit der Einnahme von CellCept beginnen.



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**

Während der Einnahme von CellCept müssen Sie immer eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Das bedeutet:

- bereits vor Beginn der Einnahme von CellCept
- während der gesamten Behandlung mit CellCept
- bis zu 6 Wochen nach Beendigung der Einnahme von CellCept.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Verhütungsmethode, die für Sie am besten geeignet ist. Dies hängt von Ihrer individuellen Situation ab.

### **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 wird wahrscheinlich keine Auswirkungen auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

## **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 Körper das verpflanzte Organ abstößt.

#### **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 wird das Arzneimittel eingenommen**

Nehmen Sie Ihre Kapseln unzerkaut mit einem Glas Wasser ein

- Brechen 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 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 Dosis ein, um eine verpasste Dosis nachzuholen.

## **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 Anwendung 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
  - die Menge anderer Bestandteile Ihres Blutes, wie z.B. Zucker, Fett oder Cholesterin.
- 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 Darmes, 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 kleine Anzahl der CellCept Patienten 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. Magen-, Brust-, Gelenk-/Muskelschmerzen oder Schmerzen beim Wasserlassen), Kopfschmerzen, grippeartige Symptome und Schwellungen.

Des Weiteren können folgende Nebenwirkungen auftreten:

#### **Hautprobleme wie:**

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

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

- Nierenprobleme oder Harndrang.

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

- Zahnfleischschwellung und Geschwüre im Mund
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, des Dickdarms oder des Magens
- Darmprobleme, einschließlich Blutungen, Leberprobleme
- 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, ungewöhnlicher Herzschlag, Erweiterung der Blutgefäße.

**Probleme der Lunge** wie:

- Lungenentzündung, Bronchitis
- Kurzatmigkeit, Husten
- Flüssigkeit in der Lunge oder in der Brust
- 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 den Durchdrückstreifen nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- 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 enthält:**

- Der Wirkstoff ist: Mycophenolatmofetil.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - CellCept Kapseln: Vorverkleisterte Maisstärke, Croscarmellose-Natrium, Povidon (K-90), Magnesiumstearat
  - Kapselhülle: Gelatine, Indigocarmin (E 132), Eisenoxidhydrat (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 Kapseldeckel den Aufdruck „CellCept 250“ und auf dem Kapselboden das „Firmenlogo“, ebenfalls in schwarzer Farbe.
- Sie sind in Packungen mit 100 oder 300 Kapseln (jeweils in Durchdrückstreifen zu 10 Stück) erhältlich.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Vereinigtes Königreich

**Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist:**

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

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

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

**Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**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

**Lietuva**

UAB „Roche Lietuva“  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Malta**

(See United Kingdom)

**Nederland**

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

**Norge**

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

**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

**Ireland**

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

**Ísland**

Roche 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

**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**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im { MM/JJJJ }**

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 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 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?**

Der vollständige Name Ihres Arzneimittels lautet CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.

- In dieser Packungsbeilage wird der kürzere Name CellCept verwendet.

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
- Corticosteroide.

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

**CellCept darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Mycophenolatmofetil, Mycophenolsäure oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwanger sind oder 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 Ihrer Krankenschwester nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Ihrer Krankenschwester, bevor Sie CellCept anwenden, wenn:

- Sie Anzeichen einer Infektion, wie z.B. Fieber oder Halsschmerzen, haben
  - Sie unerwartete blaue Flecken oder Blutungen haben
  - Sie bereits einmal Probleme mit dem Magen-Darm-Trakt, wie z.B. Magengeschwüre, hatten
  - Sie eine Schwangerschaft planen oder während der Anwendung von CellCept schwanger werden.
- Fragen Sie vor der Anwendung von CellCept sofort bei Ihrem Arzt oder Ihrer Krankenschwester 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.

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

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Ihre Krankenschwester, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, einschließlich 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 Ihre Krankenschwester, 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.

### **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.

### **Schwangerschaft, Verhütung und Stillzeit**

#### **Schwangerschaft**

- **Wenn Sie schwanger sind**, wenden Sie CellCept nicht an, da CellCept zu Fehlgeburten führen oder Ihr ungeborenes Kind schädigen könnte (z.B. die Entwicklung der Ohren beeinträchtigen könnte).
  - Unter bestimmten Umständen können Sie und Ihr Arzt entscheiden, dass der Nutzen der Anwendung von CellCept für Ihre Gesundheit größer ist als die möglichen Risiken für Ihr ungeborenes Kind.
- **Wenn Sie eine Schwangerschaft planen**, sprechen Sie vorher mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird mit Ihnen über andere Arzneimittel sprechen, die Sie einnehmen können, um eine Abstoßung Ihres verpflanzten Organs zu verhindern.
- **Wenn Sie glauben schwanger zu sein, informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder Ihre Krankenschwester.**

Nehmen Sie CellCept trotzdem noch solange ein, bis Sie Ihren Arzt aufgesucht haben.

Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie vor der Einnahme von CellCept einen Schwangerschaftstest durchführen. Nur wenn der Test negativ ist, können Sie mit der Einnahme von CellCept beginnen.



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**

Während der Anwendung von CellCept müssen Sie immer eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Das bedeutet:

- bereits vor Beginn der Anwendung von CellCept
- während der gesamten Behandlung mit CellCept
- bis zu 6 Wochen nach Beendigung der Anwendung von CellCept.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Verhütungsmethode, die für Sie am besten geeignet ist. Dies hängt von Ihrer individuellen Situation ab.

### **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 wird wahrscheinlich keine Auswirkungen auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

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

CellCept wird normalerweise von einem Arzt oder einer Krankenschwester 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 Körper das verpflanzte Organ abstößt.

#### **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 Ihre Krankenschwester 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 mehr CellCept erhalten haben, als Sie sollten**

Wenn Sie glauben, dass Sie zu viel Arzneimittel erhalten haben, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt oder Ihrer Krankenschwester.

#### **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 Ihre Krankenschwester.

## **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 Ihre Krankenschwester, 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
- die Menge anderer Bestandteile Ihres Blutes, wie z.B. Zucker, Fett oder Cholesterin.

#### **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 kleine Anzahl der CellCept Patienten 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. Magen-, Brust-, Gelenk-/Muskelschmerzen oder Schmerzen beim Wasserlassen), Kopfschmerzen, grippeartige Symptome und Schwellungen.

Des Weiteren können folgende Nebenwirkungen auftreten:

### **Hautprobleme wie:**

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

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

- Nierenprobleme oder Harndrang.

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

- Zahnfleischschwellung und Geschwüre im Mund
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, des Dickdarms oder des Magens
- Darmprobleme, einschließlich Blutungen, Leberprobleme
- Verstopfung, Übelkeit, Verdauungsstörungen, Appetitverlust, Blähungen.

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

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

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

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

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

- Lungenentzündung, Bronchitis
- Kurzatmigkeit, Husten
- Flüssigkeit in der Lunge oder in der Brust
- Probleme mit den Nebenhöhlen.

### **Andere Probleme wie:**

- Gewichtsabnahme, 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 Flaschenetikett nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- 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.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Polysorbat 80, Citronensäure, Salzsäure, Natriumchlorid.

### Wie CellCept aussieht und Inhalt der Packung

- CellCept ist in 20 ml Durchstechflaschen aus Glas Typ I mit grauem Butylgummistopfen und Aluminium-Versiegelung mit Abziehkappen aus Plastik erhältlich.
- Es ist in Packungen mit 4 Durchstechflaschen erhältlich.

## 7. WIE WIRD DAS ARZNEIMITTEL HERGESTELLT?

### Hinweise zur 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 Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Vereinigtes Königreich

**Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist:**

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

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

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

**Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**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

**Lietuva**

UAB „Roche Lietuva“  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Malta**

(See United Kingdom)

**Nederland**

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

**Norge**

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

**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

**Ireland**

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

**Ísland**

Roche 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

**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**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im { MM/JJJJ }**

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

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### 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?

Der vollständige Name Ihres Arzneimittels lautet CellCept 1 g/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

- In dieser Packungsbeilage wird der kürzere Name CellCept verwendet.

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
- Corticosteroide.

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

**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 schwanger sind oder 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 ganz sicher sind.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie CellCept einnehmen, wenn:

- Sie Anzeichen einer Infektion, wie z.B. Fieber oder Halsschmerzen, haben
  - Sie unerwartete blaue Flecken oder Blutungen haben
  - Sie bereits einmal Probleme mit dem Magen-Darm-Trakt, wie z.B. Magengeschwüre, hatten
  - Sie ein seltenes Problem mit Ihrem Stoffwechsel haben, eine sogenannte „Phenylketonurie“, die erblich ist
  - Sie eine Schwangerschaft planen oder während der Anwendung von CellCept schwanger werden.
- Fragen Sie vor der Einnahme von 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 Ihren Kopf, Ihren Hals und Ihre Arme und Beine bedeckt
- Sonnenschutzmittel mit einem hohen Lichtschutzfaktor verwenden.

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

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, einschließlich 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.

## **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.

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

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

## **Schwangerschaft, Verhütung und Stillzeit**

### **Schwangerschaft**

- **Wenn Sie schwanger sind**, nehmen Sie CellCept nicht ein, da CellCept zu Fehlgeburten führen oder Ihr ungeborenes Kind schädigen könnte (z.B. die Entwicklung der Ohren beeinträchtigen könnte).
  - Unter bestimmten Umständen können Sie und Ihr Arzt entscheiden, dass der Nutzen der Anwendung von CellCept für Ihre Gesundheit größer ist als die möglichen Risiken für Ihr ungeborenes Kind.



- **Wenn Sie eine Schwangerschaft planen**, sprechen Sie vorher mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird mit Ihnen über andere Arzneimittel sprechen, die Sie einnehmen können, um eine Abstoßung Ihres verpflanzten Organs zu verhindern.
- **Wenn Sie glauben schwanger zu sein, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.**  
Nehmen Sie CellCept trotzdem noch solange ein, bis Sie Ihren Arzt aufgesucht haben.

Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie vor der Einnahme von CellCept einen Schwangerschaftstest durchführen. Nur wenn der Test negativ ist, können Sie mit der Einnahme von CellCept beginnen.

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**

Während der Einnahme von CellCept müssen Sie immer eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Das bedeutet:

- bereits vor Beginn der Einnahme von CellCept
- während der gesamten Behandlung mit CellCept
- bis zu 6 Wochen nach Beendigung der Einnahme von CellCept.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Verhütungsmethode, die für Sie am besten geeignet ist. Dies hängt von Ihrer individuellen Situation ab.

### **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 wird wahrscheinlich keine Auswirkungen auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

### **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.

## **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 Körper das verpflanzte Organ abstößt.

#### **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 wird das Arzneimittel eingenommen**

Um die Dosis abzumessen, benötigen Sie den mitgelieferten Dispenser und den Flaschenadapter.

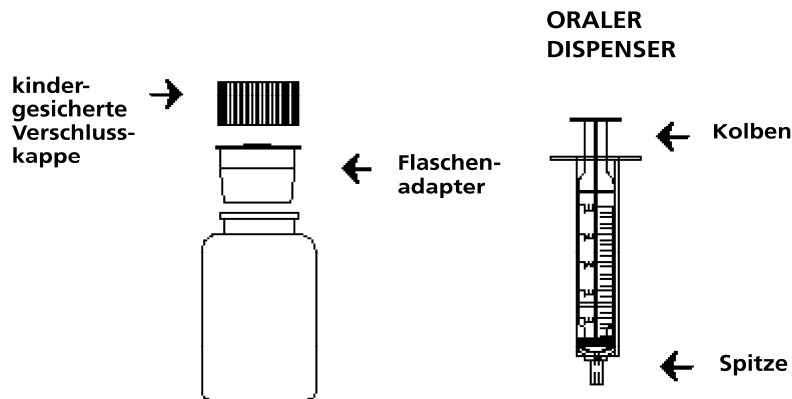
Versuchen Sie das trockene Pulver nicht einzuatmen. Versuchen Sie ebenfalls, Kontakt mit Ihrer Haut, Ihrem Mund und Ihrer Nase zu vermeiden.

Passen Sie auf, dass das fertige Arzneimittel nicht in Ihre Augen kommt.

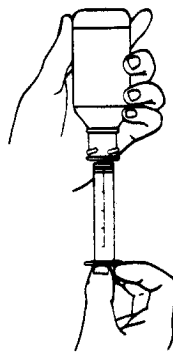
- Sollte dies passieren, spülen Sie Ihre Augen mit viel Leitungswasser.

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.

  - 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.

**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 Dosis ein, um eine verpasste Dosis nachzuholen.

### **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 Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie 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
- die Menge anderer Bestandteile Ihres Blutes, wie z.B. Zucker, Fett oder Cholesterin.

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 kleine Anzahl der CellCept Patienten 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. Magen-, Brust-, Gelenk-/Muskelschmerzen oder Schmerzen beim Wasserlassen), Kopfschmerzen, grippeartige Symptome und Schwellungen.

Des Weiteren können folgende Nebenwirkungen auftreten:

**Hautprobleme wie:**

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

**Probleme des Harntrakts wie:**

- Nierenprobleme oder Harndrang.

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

- Zahnfleischschwellung und Geschwüre im Mund
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, des Dickdarms oder des Magens
- Darmprobleme, einschließlich Blutungen, Leberprobleme
- 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, ungewöhnlicher Herzschlag, Erweiterung der Blutgefäße.

**Probleme der Lunge wie:**

- Lungenentzündung, Bronchitis
- Kurzatmigkeit, Husten
- Flüssigkeit in der Lunge oder in der Brust
- 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 und dem Flaschenetikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Die Haltbarkeit der zubereiteten Suspension beträgt 2 Monate. Der Apotheker wird das Verfalldatum auf das Flaschenetikett in den schwarz umrandeten Kasten hinter „Verwendbar bis“ schreiben. 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 das 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.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Sorbitol, Hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumcitrat, Phospholipide aus Sojabohnen, Gemischtes Fruchtaroma, Xanthangummi, Aspartam\* (E 951), Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218), Wasserfreie Citronensäure

\* 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 – 165 ml entspricht. 5 ml der zubereiteten Suspension enthalten 1 g Mycophenolatmofetil.
- Der Packung sind ebenfalls 1 Adapter und 2 orale Dispenser 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 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. 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 Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Vereinigtes Königreich

**Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist:**

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

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

**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 a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Lietuva**

UAB „Roche Lietuva“

Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

**Malta**

(See United Kingdom)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**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

**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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im { MM/JJJJ }**

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 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?**

Der vollständige Name Ihres Arzneimittels lautet CellCept 500 mg Filmtabletten.

- In dieser Packungsbeilage wird der kürzere Name CellCept verwendet.

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
- Corticosteroide.

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

**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 schwanger sind oder 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 ganz sicher sind.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie CellCept einnehmen, wenn:

- Sie Anzeichen einer Infektion, wie z.B. Fieber oder Halsschmerzen, haben

- Sie unerwartete blaue Flecken oder Blutungen haben
  - Sie bereits einmal Probleme mit dem Magen-Darm-Trakt, wie z.B. Magengeschwüre, hatten
  - Sie eine Schwangerschaft planen oder während der Anwendung von CellCept schwanger werden.
- Fragen Sie vor der Einnahme von 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.

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

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, einschließlich 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.

### **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.

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

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

### **Schwangerschaft, Verhütung und Stillzeit**

#### **Schwangerschaft**

- **Wenn Sie schwanger sind**, nehmen Sie CellCept nicht ein, da CellCept zu Fehlgeburten führen oder Ihr ungeborenes Kind schädigen könnte (z.B. die Entwicklung der Ohren beeinträchtigen könnte).
  - Unter bestimmten Umständen können Sie und Ihr Arzt entscheiden, dass der Nutzen der Anwendung von CellCept für Ihre Gesundheit größer ist als die möglichen Risiken für Ihr ungeborenes Kind.
- **Wenn Sie eine Schwangerschaft planen**, sprechen Sie vorher mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird mit Ihnen über andere Arzneimittel sprechen, die Sie einnehmen können, um eine Abstoßung Ihres verpflanzten Organs zu verhindern.
- **Wenn Sie glauben schwanger zu sein, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.** Nehmen Sie CellCept trotzdem noch solange ein, bis Sie Ihren Arzt aufgesucht haben.

Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie vor der Einnahme von CellCept einen Schwangerschaftstest durchführen. Nur wenn der Test negativ ist, können Sie mit der Einnahme von CellCept beginnen.

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**

Während der Einnahme von CellCept müssen Sie immer eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Das bedeutet:

- bereits vor Beginn der Einnahme von CellCept
- während der gesamten Behandlung mit CellCept
- bis zu 6 Wochen nach Beendigung der Einnahme von CellCept.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Verhütungsmethode, die für Sie am besten geeignet ist. Dies hängt von Ihrer individuellen Situation ab.

### **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 wird wahrscheinlich keine Auswirkungen auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

## **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 Körper das verpflanzte Organ abstößt.

#### **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 wird das Arzneimittel eingenommen**

- Nehmen Sie Ihre Tabletten unzerkaut mit einem Glas Wasser ein.
- Brechen 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 Dosis ein, um eine verpasste Dosis nachzuholen.

### **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 Anwendung 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 der Blutzellen
- die Menge anderer Bestandteile Ihres Blutes, wie z.B. Zucker, Fett oder Cholesterin.

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 Darmes, 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 kleine Anzahl der CellCept Patienten 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. Magen-, Brust-, Gelenk-/Muskelschmerzen oder Schmerzen beim Wasserlassen), Kopfschmerzen, grippeartige Symptome und Schwellungen.

Des Weiteren können folgende Nebenwirkungen auftreten:

#### **Hautprobleme wie:**

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

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

- Nierenprobleme oder Harndrang.

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

- Zahnfleischschwellung und Geschwüre im Mund
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, des Dickdarms oder des Magens
- Darmprobleme, einschließlich Blutungen, Leberprobleme
- 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, ungewöhnlicher Herzschlag, Erweiterung der Blutgefäße.

**Probleme der Lunge** wie:

- Lungenentzündung, Bronchitis
- Kurzatmigkeit, Husten
- Flüssigkeit in der Lunge oder in der Brust
- 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 den Durchdrückstreifen nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Nicht über 30 °C lagern.
- Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht 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.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - CellCept Tabletten: Mikrokristalline Cellulose, Povidon (K-90), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat
  - Tablettenhülle: Hypromellose, Hyprollose, 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 das „Firmenlogo“ tragen.

- Sie sind in Packungen mit 50 oder 150 Tabletten (jeweils in Durchdrückstreifen zu 10 Stück) erhältlich.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Vereinigtes Königreich

**Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist:**

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

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

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

**Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**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

**Lietuva**

UAB „Roche Lietuva“  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Malta**

(See United Kingdom)

**Nederland**

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

**Norge**

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

**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

**Ireland**

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

**Ísland**

Roche 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

**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**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im { MM/JJJJ }**

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