

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mycophenolat Mofetil Sandoz 250 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 250 mg mycofenolaat mofetil.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Harde gelatinecapsule maat 1 met lichtblauwe kap en perzikkleurige romp, met opdruk 'MMF' op de kap en '250' op het lichaam, met wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Mycophenolaat mofetil is geïndiceerd in combinatie met cyclosporine en corticosteroïden voor de profylaxe van acute orgaanafstoting bij volwassen patiënten die een allogene nier-, hart- of levertransplantatie ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met mycofenolaat mofetil dient te worden gestart en voortgezet door voldoende gekwalificeerde transplantatiespecialisten.

Dosering

Toepassing bij niertransplantaties

Volwassenen

De toediening van oraal mycofenolaat mofetil dient te worden gestart binnen 72 uur na transplantatie. De aanbevolen dosis bij niertransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1 g (dagelijkse dosis 2 g).

Pediatrische patiënten van 2 tot 18 jaar

De aanbevolen dosering mycofenolaat mofetil capsules is 600 mg/m² tweemaal daags oraal toegediend (tot een maximum van 2 g per dag). Mycofenolaat mofetil capsules dient uitsluitend te worden voorgeschreven aan patiënten met een lichaamsoppervlak van ten minste 1,25 m². Bij patiënten met een lichaamsoppervlak van 1,25 tot 1,5 m² kan mycofenolaat mofetil worden voorgeschreven in een dosis van tweemaal daags 750 mg (dagelijkse dosis 1,5 g). Bij patiënten met een lichaamsoppervlak van meer dan 1,5 m² kan mycofenolaat mofetil capsules worden voorgeschreven in een dosis van tweemaal daags 1 g (dagelijkse dosis 2 g). Omdat sommige bijwerkingen in vergelijking met volwassenen met een grotere frequentie optreden in deze leeftijdsgroep (zie rubriek 4.8), kan een tijdelijke dosisverlaging of onderbreking vereist zijn; hierbij dient rekening te worden gehouden met relevante klinische factoren, waaronder de ernst van de reactie.

Pediatische patiënten < 2 jaar

Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid en de werkzaamheid bij kinderen jonger dan 2 jaar. Die zijn onvoldoende om een doseringsadvies te doen en daarom wordt toepassing bij deze leeftijdsgroep niet aanbevolen.

Toepassing bij harttransplantaties

Volwassenen

De toediening van oraal mycofenolaat mofetil dient te worden gestart binnen 5 dagen na de transplantatie. De aanbevolen dosering bij harttransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1,5 g (dagelijkse dosis 3 g).

Pediatische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over harttransplantaties bij kinderen.

Toepassing bij levertransplantaties

Volwassenen

Intraveneus mycofenolaat mofetil dient de eerste 4 dagen na de levertransplantatie te worden toegediend; daarna dient de toediening van oraal mycofenolaat mofetil te worden gestart zodra dit kan worden verdragen. De aanbevolen dosering bij levertransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1,5 g (dagelijkse dosis 3 g).

Pediatische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over levertransplantaties bij kinderen.

Gebruik bij speciale populaties

Ouderen

De aanbevolen dosering van tweemaal daags 1 g bij niertransplantatiepatiënten en tweemaal daags 1,5 g bij hart- of levertransplantatiepatiënten is ook geschikt voor ouderen.

Nierinsufficiëntie

Bij niertransplantatiepatiënten met ernstige chronische nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid < 25 ml/min/1,73 m²) dienen, met uitzondering van de periode onmiddellijk na de transplantatie, doses hoger dan tweemaal daags 1 g te worden vermeden. Deze patiënten dienen ook zorgvuldig te worden geobserveerd. Aanpassing van de dosis is niet nodig bij patiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie na de operatie (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over hart- of levertransplantatiepatiënten met een ernstige chronische nierinsufficiëntie.

Ernstige leverinsufficiëntie

Aanpassing van de dosis is niet nodig bij niertransplantatiepatiënten met ernstige parenchymale leverziekte. Er zijn geen gegevens beschikbaar over harttransplantatiepatiënten met ernstige parenchymale leverziekte.

Behandeling tijdens afstotingsepisodes

Mycofenolzuur (MPA) is de actieve metabooliet van mycofenolaat mofetil. Afstoting van het niertransplantaat leidt niet tot veranderingen van de farmacokinetiek van MPA; een dosisverlaging of een onderbreking van mycofenolaat mofetil is niet vereist. Er is geen grond voor dosisaanpassing van mycofenolaat mofetil na afstoting van het harttransplantaat. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij afstoting van het levertransplantaat.

Pediatische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de behandeling van eerste of refractaire afstoting bij pediatische transplantatiepatiënten.

Wijze van toediening

Orale toediening

Te nemen voorzorgsmaatregelen vóór het hanteren of toedienen van het geneesmiddel.

Vanwege aangetoonde teratogene effecten van mycofenolaat mofetil op ratten en konijnen dienen Mycophenolat Mofetil Sandoz capsules niet te worden geopend of fijngemaakt om direct contact van de huid of slijmvliezen met het poeder in de Mycophenolat Mofetil Sandoz capsules te vermijden. Als een dergelijk contact plaatsvindt, was dan grondig met zeep en water, en spoel de ogen met gewoon schoon water.

4.3 Contra-indicaties

Mycofenolaat mofetil mag niet worden toegediend aan patiënten met een overgevoeligheid voor mycofenolaat mofetil, mycofenolzuur of een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Er zijn overgevoelighedsreacties op mycofenolaat mofetil waargenomen (zie rubriek 4.8).

- Mycofenolaat mofetil mag niet worden toegediend aan vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen zeer doeltreffende anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).
- Zonder het voorleggen van het resultaat van de zwangerschapstest mag een behandeling met mycofenolaat mofetil niet worden gestart bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen, om onopzettelijk gebruik tijdens de zwangerschap uit te sluiten (zie rubriek 4.6).
- Mycofenolaat mofetil mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is om te verhinderen dat het transplantaat wordt afgestoten (zie rubriek 4.6).
- Mycofenolaat mofetil mag niet worden gegeven aan vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Neoplasmata

Bij patiënten die immunosuppressieve behandelingen ondergaan, waarbij een combinatie van geneesmiddelen is betrokken waaronder mycofenolaat mofetil, bestaat een toegenomen risico op het ontwikkelen van lymfomen en andere maligniteiten, vooral van de huid (zie rubriek 4.8). Het risico lijkt meer gerelateerd aan de intensiteit en duur van de immunosuppressieve behandeling dan aan het gebruik van een specifiek middel. Beperkte blootstelling aan zonlicht en ultraviolet licht door het dragen van beschermende kleding en het gebruik van een zonnebrandmiddel met een hoge beschermingsfactor dient als algemeen advies gegeven te worden om het risico van huidkanker te minimaliseren.

Infecties

Bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder mycofenolaat mofetil bestaat een verhoogd risico op het krijgen van opportunistische infecties (bacterieel, fungaal, viraal of protozoaal), fatale infecties en sepsis (zie rubriek 4.8). Onder deze infecties vallen ook infecties veroorzaakt door reactivatie van een latente virusinfectie, zoals hepatitis-B- of hepatitis-C-reactivatie en infecties veroorzaakt door polyomavirussen (BK-virus-geassocieerde nefropathie, JC-virus geassocieerde Progressieve Multifocale Leuko-encefalopathie PML). Er zijn gevallen van hepatitis door reactivatie van hepatitis B of hepatitis C gemeld bij patiënten die drager zijn en behandeld werden met immunosuppressiva. Deze infecties worden vaak gerelateerd aan een hoge totale immunosuppressieve belasting en kunnen tot ernstige of fatale situaties leiden. Artsen dienen hierop

bedacht te zijn bij het stellen van de differentiaal diagnose bij patiënten met een onderdrukt immuunsysteem waarbij de nierfunctie achteruitgaat of die neurologische symptomen vertonen. Mycofenolzuur heeft een cytostatisch effect op B- en T-lymfocyten, wat kan leiden tot verergering van COVID-19 en passende klinische maatregelen moeten worden overwogen.

Er zijn meldingen gedaan van hypogammaglobulinemie geassocieerd met terugkerende infecties bij patiënten die mycofenolaat mofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In sommige van deze gevallen resulteerde het overstappen van mycofenolaat mofetil naar een ander immunosuppressivum in het terugkeren van de IgG-waarden in serum naar normaal niveau. Patiënten die mycofenolaat mofetil gebruiken en die terugkerende infecties ontwikkelen, dienen hun serum-immunoglobulinewaarden te laten bepalen. In het geval van een aanhoudende, klinisch relevante hypogammaglobulinemie dient passend medisch ingrijpen te worden overwogen, waarbij rekening dient te worden gehouden met het potente cytostatische effect dat mycofenolzuur heeft op T- en B-lymfocyten.

Er zijn meldingen gepubliceerd van bronchiëctasie bij volwassenen en kinderen die mycofenolaat mofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In sommige van deze gevallen resulteerde het overstappen van mycofenolaat mofetil naar een ander immunosuppressivum in een verbetering van de respiratoire symptomen. Het risico op bronchiëctasie kan samenhangen met hypogammaglobulinemie of met een direct effect op de longen. Er zijn ook geïsoleerde meldingen van interstitiële longziekte en pulmonaire fibrose, in sommige gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen dat patiënten die aanhoudende pulmonaire symptomen ontwikkelen, zoals hoesten en dyspneu, worden onderzocht.

Bloed- en immuunsysteem

Patiënten die met mycofenolaat mofetil behandeld worden, dienen te worden gecontroleerd op neutropenie die gerelateerd kan zijn aan mycofenolaat mofetil zelf, concomitante medicatie, virale infecties of een combinatie van deze factoren. Bij patiënten die mycofenolaat mofetil krijgen toegediend, dient eenmaal per week gedurende de eerste maand het bloedbeeld te worden bepaald en vervolgens twee keer per maand gedurende de tweede en derde maand van de behandeling, daarna maandelijks gedurende het eerste jaar. Indien neutropenie optreedt (absoluut aantal neutrofielen $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), kan het aangewezen zijn de toediening van mycofenolaat mofetil te onderbreken of te stoppen.

Er zijn gevallen van zuivere rodebloedcellenaplasie (PRCA) gemeld bij patiënten die werden behandeld met mycofenolaat mofetil in combinatie met andere immunosuppressiva. Het mechanisme van door mycofenolaat mofetil veroorzaakte PRCA is niet bekend. De PRCA kan genezen na verlaging van de dosering of stopzetting van de behandeling met mycofenolaat mofetil. De behandeling met mycofenolaat mofetil mag alleen worden veranderd onder geschikte supervisie van patiënten met een transplantaat om het risico op afstoting van het transplantaat te verkleinen (zie rubriek 4.8).

Patiënten die mycofenolaat mofetil krijgen, moeten erop gewezen worden om onmiddellijk aanwijzingen van infectie, onverwachte blauwe plekken, bloeding of andere verschijnselen van beenmerfalen te melden.

Patiënten dienen erop gewezen te worden dat tijdens de behandeling met mycofenolaat mofetil, vaccinaties minder effectief kunnen zijn en het gebruik van levend verzwakt vaccin dient vermeden te worden (zie rubriek 4.5). Influenzavaccinatie kan van waarde zijn. Voorschrijvers worden verwezen naar de nationale richtlijnen voor influenzavaccinatie.

Gastro-intestinaal

Mycofenolaat mofetil is in verband gebracht met een toegenomen incidentie van bijwerkingen van het spijsverteringsstelsel, waaronder infrequente gevallen van gastro-intestinale ulceratie, bloedingen en

perforatie. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van mycofenolaat mofetil aan patiënten met een ernstige, actieve ziekte van het spijsverteringsstelsel.

Mycofenolaat mofetil is een IMPDH-remmer (inosine-monofosfaatdehydrogenase). Daarom dient het vermeden te worden bij patiënten met de zeldzame hereditaire deficiëntie van hypoxanthine-guaninefosforibosyl-tranferase (HGPRT) zoals het Lesch-Nyhan en het Kelley-Seegmiller syndroom.

Interacties

Voorzichtigheid is geboden wanneer bij een combinatietherapie met immunosuppressiva die interfereren met de enterohepatische recirculatie van MPA, bv. ciclosporine, overgestapt wordt naar andere middelen die dit effect niet hebben, bv. tacrolimus, sirolimus, belatacept, of vice versa, aangezien dit een verandering in de blootstelling aan MPA kan veroorzaken. Geneesmiddelen die interfereren met de enterohepatische cyclus van MPA, (bv. colestyramine, antibiotica) moeten met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege hun potentieel om de plasmaspiegels en de werkzaamheid van mycofenolaat mofetil te verminderen (zie ook rubriek 4.5). Therapeutische geneesmiddelenbewaking van MPA kan van toepassing zijn wanneer er wordt overgeschakeld op combinatietherapie (bv. van ciclosporine naar tacrolimus of vice versa) of om adequate immunosuppressie te garanderen bij patiënten met een hoog immunologisch risico (bv. risico op afstoting, behandeling met antibiotica, het toevoegen of staken van geneesmiddelen die een interactie aangaan).

Het wordt aanbevolen mycofenolaat mofetil niet gelijktijdig met azathioprine toe te dienen, omdat een dergelijke combinatie niet is onderzocht.

De baten-/risicoverhouding van mycofenolaat mofetil in combinatie met sirolimus is niet vastgesteld (zie ook rubriek 4.5).

Speciale populaties

In vergelijking met jongere personen kunnen oudere patiënten een verhoogd risico hebben op bijwerkingen zoals bepaalde infecties (waaronder weefselinvasieve cytomegalovirusinfectie) en mogelijke gastro-intestinale bloedingen en longoedeem (zie rubriek 4.8).

Teratogene effecten

Mycofenolaat is een krachtige humane teratogene stof. Spontane abortus (percentage van 45% tot 49%) en aangeboren misvormingen (geschat percentage van 23% tot 27%) zijn gemeld na blootstelling aan mycofenolaat mofetil tijdens de zwangerschap. Mycofenolaat mofetil is derhalve gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap tenzij er geen geschikte alternatieve behandelingen zijn om afstoting van het transplantaat te verhinderen. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden moeten bewust worden gemaakt van de risico's en moeten de aanbevelingen volgen die staan vermeld in rubriek 4.6 (bv. anticonceptiemethodes, zwangerschapstesten) voorafgaand, tijdens en na de behandeling met mycofenolaat mofetil. Artsen moeten zich ervan vergewissen dat vrouwen die mycofenolaat mofetil nemen, het risico van schade aan de baby, de noodzaak van doeltreffende anticonceptie en de noodzaak van onmiddellijke raadpleging van hun arts als er een kans op zwangerschap bestaat, begrijpen.

Anticonceptie (zie rubriek 4.6)

Vanwege solide klinisch bewijs van een hoog risico op abortus en congenitale misvormingen bij gebruik van mycofenolaat mofetil tijdens de zwangerschap, moet al het mogelijke gedaan worden om een zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden ten minste één effectieve vorm van anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3) voordat ze een behandeling met mycofenolaat mofetil starten, tijdens de behandeling en gedurende zes weken na afloop van de behandeling, tenzij onthouding wordt gekozen als anticonceptiemethode. Gelijktijdig gebruik van twee verschillende vormen van anticonceptie heeft de voorkeur om de kans op onbedoelde zwangerschap te verkleinen.

Voor advies over anticonceptie voor mannen, zie rubriek 4.6.

Educatief materiaal

Om patiënten te ondersteunen in het vermijden van blootstelling van de foetus aan mycofenolaat en hen te voorzien van additionele belangrijke risico-informatie zal de vergunninghouder Educatief materiaal verstrekken aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Het educatieve materiaal zal de waarschuwingen over de teratogeniciteit van mycofenolaat benadrukken, advies verstrekken over anticonceptie voordat de behandeling wordt gestart en richtlijnen over de noodzaak van een zwangerschapstest. De volledige patiëntinformatie over het teratogene risico en de maatregelen ter preventie van een zwangerschap moeten door de arts worden verstrekt aan vrouwen die zwanger kunnen worden, en zoals van toepassing, aan mannelijke patiënten.

Bijkomende voorzorgsmaatregelen

Patiënten mogen geen bloed doneren tijdens de behandeling en gedurende minstens 6 weken na stopzetting van mycofenolaat. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende 90 dagen na stopzetting van mycofenolaat.

Mycophenolat Mofetil Sandoz bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aciclovir

Bij concomitante toediening van mycofenolaat mofetil en aciclovir zijn hogere aciclovir-plasmaconcentraties waargenomen dan werden gezien bij aciclovir afzonderlijk. De veranderingen in de farmacokinetiek van MPAG (de fenolglucuronide van MPA) (MPAG is toegenomen met 8%) waren minimaal en worden niet als klinisch relevant beschouwd. Omdat zowel de MPAG-plasmaconcentraties als de aciclovirconcentratie verhoogd zijn bij nierfunctiestoornis bestaat de mogelijkheid dat mycofenolaat mofetil en aciclovir of de prodrugs ervan, bv. valaciclovir, elkaar beconcurreren wat betreft tubulaire uitscheiding, waardoor verdere stijgingen van de concentraties van beide geneesmiddelen kunnen optreden.

Antacida en protonpompremmers (PPI's)

Een verminderde blootstelling aan MPA is waargenomen wanneer antacida, zoals magnesium- en aluminiumhydroxides, en PPI's, waaronder lansoprazol en pantoprazol, werden toegediend samen met mycofenolaat mofetil. Wanneer het percentage transplantaatafstotingen of transplantaatverliezen werd vergeleken tussen mycofenolaat mofetil-patiënten die PPI's gebruikten en mycofenolaat mofetil-patiënten die geen PPI's gebruikten, werden er geen significante verschillen gezien. Deze gegevens ondersteunen de extrapolatie van deze bevinding naar alle antacida, omdat de reductie in de blootstelling aanzienlijk minder is wanneer mycofenolaat mofetil tegelijk wordt toegediend met magnesium- en aluminiumhydroxides dan wanneer mycofenolaat mofetil tegelijk wordt toegediend met PPI's.

Geneesmiddelen die de enterohepatische hercirculatie beïnvloeden (bv. colestyramine, ciclosporine A, antibiotica).

Voorzichtigheid is geboden bij geneesmiddelen die invloed hebben op de enterohepatische hercirculatie, vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van mycofenolaat mofetil.

Colestyramine

Na toediening van een enkelvoudige dosis mycofenolaat mofetil van 1,5 g aan normale gezonde vrijwilligers, die waren voorbehandeld met driemaal daags 4 g colestyramine gedurende 4 dagen, trad er een 40% afname van de AUC (area under the curve) van MPA op (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2). Voorzichtigheid is geboden tijdens gelijktijdige toediening vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van mycofenolaat mofetil.

Ciclosporine A

De farmacokinetiek van ciclosporine A (CsA) wordt niet beïnvloed door mycofenolaat mofetil.

Als de gelijktijdige behandeling met ciclosporine wordt beëindigd, dient daarentegen rekening te worden gehouden met een toename in de AUC van MPA met ongeveer 30%. CsA interfereert met de enterohepatische recirculatie van MPA, wat resulteert in een verminderde blootstelling aan MPA met 30-50% bij niertransplantatiepatiënten behandeld met mycofenolaat mofetil en CsA in vergelijking met patiënten die sirolimus of belatacept en vergelijkbare doses mycofenolaat mofetil kregen (zie ook rubriek 4.4). Omgekeerd moeten veranderingen in de blootstelling aan MPA worden verwacht wanneer patiënten worden overgezet van CsA naar een van de immunosuppressiva die niet met de enterohepatische cyclus van MPA interfereren.

Antibiotica die β -glucuronidase-producerende bacteriën in het darmkanaal elimineren (bv. aminoglycoside-, cefalosporine-, fluoroquinolon- en penicilline-antibiotica) kunnen interfereren met de enterohepatische recirculatie van MPAG/MPA, met een verminderde systemische blootstelling aan MPA tot gevolg. Informatie over de volgende antibiotica is beschikbaar:

Ciprofloxacin of amoxicilline met clavulaanzuur

In de dagen onmiddellijk na de start van oraal ciprofloxacin of amoxicilline met clavulaanzuur is een afname van de dalspiegel MPA van ongeveer 50% gemeld bij niertransplantatiepatiënten. Dit effect leek te verminderen bij voortzetting van het antibioticumgebruik en verdween binnen een paar dagen na het staken van het antibioticumgebruik. De verandering van dalspiegels is geen accurate weergave van veranderingen in de totale MPA-blootstelling. Daarom is bij afwezigheid van klinisch bewijs van transplantaatdysfunctie een wijziging in de dosering van mycofenolaat mofetil normaal gesproken niet noodzakelijk. Desalniettemin dient nauwlettende klinische controle plaats te vinden tijdens en vlak na de antibioticumbehandeling.

Norfloxacin en metronidazol

Bij gezonde vrijwilligers werd geen significante interactie gezien wanneer mycofenolaat mofetil gelijktijdig werd gebruikt met afzonderlijk norfloxacin of metronidazol. De combinatie van norfloxacin en metronidazol verlaagde echter de MPA-blootstelling met ongeveer 30% na een enkele dosis mycofenolaat mofetil.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Er werd geen effect op de biologische beschikbaarheid van MPA waargenomen.

Geneesmiddelen die glucuronidering beïnvloeden (bv. isavuconazol, telmisartan)

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de glucuronidering van MPA beïnvloeden kan de blootstelling aan MPA veranderen. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig met Mycophenolat Mofetil Sandoz toegediend worden.

Isavuconazol

Een verhoging van 35% van de $AUC_{0-\infty}$ van MPA werd gezien bij gelijktijdig gebruik van isavuconazol.

Telmisartan

Gelijktijdige toediening van telmisartan en mycofenolaat mofetil resulteerde in een verlaging van ongeveer 30% in de concentratie van MPA. Telmisartan verandert de eliminatie van MPA door de expressie van PPAR gamma (peroxisoomproliferator geactiveerde receptor gamma) te verhogen, wat vervolgens resulteert in een verhoogde UGT1A9-expressie en -activiteit. Wanneer het percentage transplantaatafstotingen, het percentage transplantaatverliezen of de bijwerkingenprofielen werden vergeleken tussen patiënten die mycofenolaat mofetil gelijktijdig met of zonder telmisartan gebruiken, werden er geen klinische gevolgen gezien van deze farmacokinetische geneesmiddelinteractie.

Ganciclovir

Op grond van de resultaten uit een onderzoek met een enkelvoudige toediening van de aanbevolen doses van oraal mycofenolaat mofetil en intraveneus ganciclovir en van de bekende effecten van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van mycofenolaat mofetil (zie rubriek 4.2) en ganciclovir, kan worden verwacht dat de gecombineerde toediening van deze middelen (die competitief zijn voor renale tubulaire uitscheidingsmechanismen) zal leiden tot een toename van de concentratie van MPAG en ganciclovir. Een wezenlijke verandering van de farmacokinetiek van MPA wordt niet verwacht en aanpassing van de dosis van mycofenolaat mofetil is niet vereist. Bij patiënten met nierinsufficiëntie, aan wie mycofenolaat mofetil en ganciclovir of de prodrugs ervan, bv. valganciclovir, samen worden toegediend, dienen de aanbevelingen voor de dosis van ganciclovir in acht te worden genomen en de patiënten dienen nauwkeurig te worden gevolgd.

Orale contraceptiva

De farmacokinetiek en de farmacodynamiek van orale anticonceptiva werden niet beïnvloed door gelijktijdige toediening van mycofenolaat mofetil (zie ook rubriek 5.2).

Rifampicine

Bij patiënten die geen ciclosporine gebruiken, resulteerde gelijktijdige behandeling met mycofenolaat mofetil en rifampicine in een afname van de MPA-blootstelling (AUC_{0-12u}) met 18% naar 70%. Het wordt daarom aanbevolen om de MPA-blootstellingsspiegels te controleren en de mycofenolaat mofetil dosering aan te passen om klinische werkzaamheid te behouden wanneer rifampicine gelijktijdig wordt gebruikt.

Sevelameer

Na gelijktijdig gebruik van mycofenolaat mofetil en sevelameer werd een afname in MPA C_{max} en AUC (0-12u) gezien van respectievelijk 30% en 25%, zonder klinische gevolgen (bv. orgaanafstoting). Desondanks wordt echter aangeraden om mycofenolaat mofetil minstens 1 uur vóór of 3 uur na inname van sevelameer toe te dienen, om het effect op de absorptie van MPA te minimaliseren. Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdig gebruik van mycofenolaat mofetil met andere fosfaatbinders dan sevelameer.

Tacrolimus

Bij levertransplantatiepatiënten, die na de transplantatie mycofenolaat mofetil en tacrolimus gebruikten, bleken de AUC en C_{max} van MPA, de actieve metaboliet van mycofenolaat mofetil, niet significant beïnvloed te worden door gelijktijdig gebruik van tacrolimus. Daarentegen was er een toename van ongeveer 20% in de AUC van tacrolimus wanneer meervoudige doses mycofenolaat mofetil (1,5 g tweemaal daags) werden toegediend aan levertransplantatiepatiënten die tacrolimus kregen. Bij niertransplantatiepatiënten bleek de tacrolimusconcentratie echter niet te veranderen door mycofenolaat mofetil (zie ook rubriek 4.4).

Levende vaccins

Levende vaccins dienen niet aan patiënten met een verminderde immunrespons te worden toegediend. De antilichaamreactie op andere vaccins kan afnemen (zie ook rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Mogelijke interacties

Bij gelijktijdige toediening van probenecide en mycofenolaat mofetil bij apen is de AUC van MPAG driemaal verhoogd. Andere stoffen die in de niertubuli worden uitgescheiden, kunnen derhalve concurreren met MPAG en daardoor kunnen de plasmaconcentraties van MPAG of van deze andere stoffen worden verhoogd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Zwangerschap moet vermeden worden tijdens gebruik van mycofenolaat. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden ten minste één effectieve vorm van anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3) vóór, tijdens en gedurende 6 weken na beëindiging van de behandeling met [productnaam], tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is. Gelijktijdig gebruik van twee verschillende vormen van anticonceptie heeft de voorkeur.

Zwangerschap

Mycofenolaat mofetil is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is om te verhinderen dat het transplantaat wordt afgestoten. De behandeling mag niet worden gestart zonder dat er een negatief zwangerschapstestresultaat kan worden voorgelegd om onopzettelijk gebruik tijdens de zwangerschap uit te sluiten (zie rubriek 4.3).

Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden moeten bewust worden gemaakt van het verhoogde risico van miskraam en aangeboren misvormingen bij het begin van de behandeling en moeten advies krijgen over zwangerschapspreventie en -planning.

Voordat vrouwen die kinderen kunnen krijgen starten met een behandeling met mycofenolaat mofetil, moeten twee negatieve uitslagen hebben van serum- of urinezwangerschapstesten met een gevoeligheid van ten minste 25 mIE/ml om onopzettelijke blootstelling van het embryo aan mycofenolaat uit te sluiten. Er wordt aanbevolen om de tweede test uit te voeren 8-10 dagen na de eerste test. Bij transplantatie van een orgaan van een overleden donor, als het niet mogelijk is om twee testen uit te voeren 8-10 dagen na elkaar voordat de behandeling begint (vanwege het tijdstip waarop het orgaan beschikbaar komt), moet een zwangerschapstest worden uitgevoerd direct voor de start van de behandeling, met een tweede test 8-10 dagen later. Zwangerschapstesten moeten worden herhaald zoals klinisch vereist is (bv. nadat melding is gemaakt van een contraceptievrije periode). De resultaten van alle zwangerschapstesten moeten met de patiënten worden besproken. Patiënten moeten worden aangezet om onmiddellijk hun arts te raadplegen indien ze zwanger worden.

Mycofenolaat is een krachtige humane teratogene stof met een verhoogd risico op spontane abortus en aangeboren misvormingen in geval van blootstelling tijdens de zwangerschap;

- Spontane abortus werd gemeld in 45 tot 49% van zwangere vrouwen die werden blootgesteld aan mycofenolaat mofetil in vergelijking met een gemeld percentage van tussen 12 en 33% bij patiënten met een solide orgaantransplantatie die worden behandeld met immunosuppressiva anders dan mycofenolaat mofetil.
- Op basis van meldingen in de literatuur kwamen misvormingen voor bij 23 tot 27% van de levende geboorten bij vrouwen die werden blootgesteld aan mycofenolaat mofetil tijdens de zwangerschap (in vergelijking met 2 tot 3% van de levende geboorten bij de algemene populatie en ongeveer 4 tot 5% van de levende geboorten bij patiënten met een solide orgaantransplantatie die werden behandeld met immunosuppressiva anders dan mycofenolaat mofetil).

Aangeboren misvormingen, waaronder meldingen van meervoudige misvormingen, werden waargenomen tijdens de postmarketingperiode bij kinderen van patiënten die werden blootgesteld aan mycofenolaat mofetil tijdens de zwangerschap in combinatie met andere immunosuppressiva. De volgende misvormingen werden het vaakst gemeld:

- Afwijkingen aan de oren (bv. abnormaal gevormd of ontbrekend uitwendig oor), atresie van de uitwendige gehoorgang (middenoor);
- Misvormingen aan het gezicht zoals hazenlip, gespleten verhemelte, micrognathia en hypertelorisme van de orbita;
- Afwijkingen aan de ogen (bv. coloboma);
- Congenitale hartaandoeningen zoals atrium- en ventrikel-septumdefecten;
- Misvormingen van de vingers (bv. polydactylie, syndactylie);
- Tracheo-oesofagale misvormingen (bv. oesofagusatresie);
- Misvormingen van het zenuwstelsel, zoals spina bifida;
- Nierafwijkingen.

Daarnaast waren er ook geïsoleerde meldingen van de volgende misvormingen:

- Microftalmie;
- Aangeboren plexus choroideus cyste;
- Agenesie van het septum pellucidum;
- Agenesie van de reukzenuw.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Beperkte gegevens tonen aan dat mycofenolzuur wordt uitgescheiden in de moedermelk. Gezien de kans op ernstige bijwerkingen door mycofenolzuur bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, is Mycophenolat Mofetil Sandoz gecontra-indiceerd bij moeders die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

Mannen

Beperkte klinische gegevens laten geen verhoogd risico op misvormingen of miskramen zien na paternale blootstelling aan mycofenolaat mofetil.

Mycophenolzuur heeft krachtige teratogene effecten. Het is niet bekend of mycofenolzuur in het sperma terecht komt. Berekeningen op basis van dieronderzoek laten zien dat de maximale hoeveelheid mycofenolzuur die bij vrouwen overgebracht zou kunnen worden zo laag is dat het waarschijnlijk geen effect zou hebben. In dieronderzoek is aangetoond dat mycofenolaat genotoxisch is alleen bij iets hogere concentraties dan de therapeutische blootstellingen bij de mens, waardoor het risico van genotoxische effecten op spermacellen niet volledig kan worden uitgesloten.

Daarom worden de volgende voorzorgsmaatregelen aanbevolen: seksueel actieve mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens behandeling van de mannelijke patiënt en gedurende ten minste 90 dagen na beëindiging van de behandeling met mycofenolaat mofetil. Vruchtbare mannelijke patiënten moeten op de hoogte gebracht worden van de potentiële risico's van het verwekken van een kind en moeten deze bespreken met een ervaren beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Mycophenolaat Mofetil heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Mycophenolaat Mofetil kan slaperigheid, verwarring, duizeligheid, tremors of hypotensie veroorzaken en daarom moet patiënten worden geadviseerd voorzichtig te zijn bij het rijden of bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Er werden in totaal ongeveer 1557 patiënten behandeld met mycofenolaat mofetil gedurende vijf klinische onderzoeken naar het voorkomen van acute orgaanafstoting. Van deze patiënten werden er 991 geïnccludeerd in drie nieronderzoeken, 277 in één leveronderzoek en 289 in één hartonderzoek.

Azathioprine was de gebruikte vergelijkende behandeling in de lever- en hartonderzoeken en in twee van de nieronderzoeken, terwijl het andere nieronderzoek placebo-gecontroleerd was. In alle onderzoeksarmen ontvingen patiënten ook ciclosporine en corticosteroïden. De aard van de bijwerkingen gemeld gedurende de periode sinds het in de handel brengen van mycofenolaat mofetil is vergelijkbaar met die in gecontroleerde nier-, hart- en levertransplantatie-onderzoeken.

Diarree, leukopenie, sepsis en braken waren enkele van de meest voorkomende en/of meest ernstige bijwerkingen die in verband werden gebracht met het gebruik van mycofenolaat mofetil in combinatie met ciclosporine en corticosteroïden. Er zijn ook aanwijzingen voor een verhoogde frequentie van bepaalde soorten infecties (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen van de klinische onderzoeken en sinds het in de handel brengen worden per MedDRA-systeem/orgaanklasse met corresponderende frequenties vermeld in tabel 1. De corresponderende frequentiecategorieën voor elke bijwerking zijn gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Gezien de grote verschillen in de frequenties van bepaalde bijwerkingen tussen de verschillende transplantatie-indicaties worden de frequenties voor nier-, leveren hart-transplantatiepatiënten apart weergegeven.

Tabel 1. Samenvatting van bijwerkingen gemeld bij patiënten behandeld met mycofenolaatmofetil gerapporteerd uit klinische onderzoeken en postmarketingervaringen

Bijwerkingen	Niertransplantatie (n = 991)	Levertransplantatie (n = 277)	Harttransplantatie (n = 289)
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Frequentie	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Bacteriële infecties	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Schimmelinfecties	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Protozoaire infecties	Soms	Soms	Soms
Virale infecties	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			
Benigne neoplasmata van de huid	Vaak	Vaak	Vaak
Lymfoom	Soms	Soms	Soms
Lymfoproliferatieve aandoeningen	Soms	Soms	Soms
Neoplasma	Vaak	Vaak	Vaak
Huidkanker	Vaak	Soms	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Anemie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
<i>Pure Red Cell Aplasia (PRCA)</i>	Soms	Soms	Soms
Beenmergfalen	Soms	Soms	Soms
Ecchymose	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Leukocytose	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Leukopenie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Pancytopenie	Vaak	Vaak	Soms
Pseudolymfoom	Soms	Soms	Vaak
Trombocytopenie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Acidose	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Hypercholesterolemie	Zeer vaak	Vaak	Zeer vaak
Hyperglykemie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hyperkaliëmie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hyperlipidemie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Hypocalciëmie	Vaak	Zeer vaak	Vaak
Hypokaliëmie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypomagnesiëmie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypofosfatemie	Zeer vaak	Zeer vaak	Vaak
Hyperurikemie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Jicht	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Gewichtsafname	Vaak	Vaak	Vaak
Psychische stoornissen			

Verwarde toestand	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Depressie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Slapeloosheid	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Agitatie	Soms	Vaak	Zeer vaak
Angst	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Abnormaal denken	Soms	Vaak	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen			
Duizeligheid	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hoofdpijn	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypertonie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Paresthesie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Slaperigheid	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Tremor	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Convulsie	Vaak	Vaak	Vaak
Dysgeusie	Soms	Soms	Vaak
Hartaandoeningen			
Tachycardie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Bloedvataandoeningen			
Hypertensie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypotensie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Lymfokèle	Soms	Soms	Soms
Veneuze trombose	Vaak	Vaak	Vaak
Vasodilatatie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Bronchiëctasie	Soms	Soms	Soms
Hoest	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Dyspneu	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Interstitiële longziekte	Soms	Zeer zelden	Zeer zelden
Pleurale effusie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Longfibrose	Zeer zelden	Soms	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen			
Abdominale distensie	Vaak	Zeer vaak	Vaak
Abdominale pijn	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Colitis	Vaak	Vaak	Vaak
Constipatie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Verminderde eetlust	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Diarree	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Dyspepsie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Oesofagitis	Vaak	Vaak	Vaak
Oprisping	Soms	Soms	Vaak
Flatulentie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Gastritis	Vaak	Vaak	Vaak
Gastro-intestinale bloeding	Vaak	Vaak	Vaak
Gastro-intestinale zweer	Vaak	Vaak	Vaak
Tandvleeshyperplasie	Vaak	Vaak	Vaak
Ileus	Vaak	Vaak	Vaak
Mondulceratie	Vaak	Vaak	Vaak
Nausea	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Pancreatitis	Soms	Vaak	Soms
Stomatitis	Vaak	Vaak	Vaak
Braken	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Immuunsysteemaandoeningen			
Overgevoeligheid	Soms	Vaak	Vaak

Hypogammaglobulinemie	Soms	Zeer zelden	Zeer zelden
Lever- en galaandoeningen			
Verhoogd alkalische fosfatase in bloed	Vaak	Vaak	Vaak
Verhoogd lactaatdehydrogenase in bloed	Vaak	Soms	Zeer vaak
Verhoogde leverenzymen	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hepatitis	Vaak	Zeer vaak	Soms
Hyperbilirubinemie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Geelzucht	Soms	Vaak	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Acne	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Alopecia	Vaak	Vaak	Vaak
Rash	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Huidhypertrofie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Artralgie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Spierzwakte	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Nier- en urinewegaandoeningen			
Verhoogd creatinine in bloed	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Verhoogd ureum in bloed	Soms	Zeer vaak	Zeer vaak
Hematurie	Zeer vaak	Vaak	Vaak
Verminderde nierfunctie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Asthenie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Rillingen	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Oedeem	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hernia	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Malaise	Vaak	Vaak	Vaak
Pijn	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Pyrexie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
<i>De novo</i> purinesyntheseremmers geassocieerde acuut ontstekingsyndroom	Soms	Soms	Soms

Opmerking: Er zijn 991 patiënten (dagelijks 2 g/3 g mycofenolaat mofetil), 289 patiënten (dagelijks 3 g mycofenolaat mofetil) en 277 patiënten (dagelijks 2 g IV/3 g oraal mycofenolaat mofetil) behandeld in fase-III-studies ter preventie van afstoting van respectievelijk nier-, hart- en levertransplantaat.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Maligniteiten

Bij patiënten die immunosuppressieve behandelingen ondergaan, waarbij een combinatie van geneesmiddelen is betrokken waaronder mycofenolaat mofetil, bestaat een toegenomen risico van lymfomen en andere maligniteiten, vooral van de huid (zie rubriek 4.4). Vergeleken met de gegevens over 1 jaar lieten de veiligheidsgegevens over 3 jaar bij nier- en harttransplantatiepatiënten geen onverwachte veranderingen zien in de incidentie van maligniteiten. Levertransplantatiepatiënten werden ten minste gedurende 1 jaar maar minder dan 3 jaar gevolgd.

Infecties

Alle patiënten die met immunosuppressiva worden behandeld hebben een verhoogd risico op bacteriële, virale en schimmelinfecties (waarvan sommige een fatale afloop kunnen hebben), waaronder infecties veroorzaakt door opportunistische agentia en reactivatie van latente virussen. Het

risico nam toe met de totale immunosuppressieve belasting. (zie rubriek 4.4). De meest ernstige infecties waren sepsis, peritonitis, meningitis, endocarditis, tuberculose en atypische mycobacteriële infecties. In vergelijkende klinische studies bij nier- (2 g gegevens), hart- en levertransplantatiepatiënten die gedurende ten minste 1 jaar werden gevolgd, werd mycofenolaat mofetil toegediend (2 g of 3 g per dag) in combinatie met andere immunosuppressiva; bij deze patiënten waren de meest voorkomende opportunistische infecties candida mucocutaneus, CMV-viremie/syndroom en Herpes simplex. Het aandeel van patiënten met CMV-viremie/syndroom was 13,5%. Gevallen van BK-virus-geassocieerde nefropathie, alsmede gevallen van JC-virusgeassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) zijn gemeld bij patiënten die met immunosuppressiva, waaronder mycofenolaat mofetil, behandeld werden.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Cytopeniën, waaronder leukopenie, anemie, trombocytopenie en pancytopenie, zijn bekende risico's geassocieerd met mycofenolaatmofetil en kunnen leiden tot of bijdragen aan het ontstaan van infecties en bloedingen (zie rubriek 4.4). Agranulocytose en neutropenie zijn gemeld, daarom wordt het aangeraden om patiënten die mycofenolaat mofetil krijgen regelmatig te controleren (zie rubriek 4.4). Aplastische anemie en beenmergfalen zijn gemeld bij patiënten die met mycofenolaat mofetil behandeld werden, waarvan sommige een fatale afloop hadden.

Gevallen van *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA) zijn gemeld bij patiënten die met mycofenolaat mofetil werden behandeld (zie rubriek 4.4).

Op zichzelf staande gevallen van morfologisch afwijkende neutrofielen, waaronder verworven Pelger-Huët anomalie, zijn waargenomen bij patiënten die met mycofenolaat mofetil werden behandeld. Deze veranderingen werden niet in verband gebracht met een verstoorde neutrofielenfunctie. Deze veranderingen suggereren mogelijk een “*left shift*” (linksverschuiving) in de rijpheid van neutrofielen bij hematologische onderzoeken, die abusievelijk geïnterpreteerd kan worden als een teken van infectie bij immuungecompromitteerde patiënten, zoals patiënten die mycofenolaat mofetil krijgen.

Maagdarmstelselaandoeningen

De meest ernstige maagdarmstelselaandoeningen waren zweren en bloedingen, welke bekende risico's zijn die geassocieerd worden met mycofenolaatmofetil. Mond-, slokdarm-, maag-, duodenale en intestinale zweren, vaak verergerd door bloedingen, alsmede hematemese, melena en gastritis en colitis gepaard gaande met bloedingen werden vaak gemeld gedurende de registratieonderzoeken. De meest voorkomende maagdarmstelselaandoeningen waren echter diarree, nausea en braken. Endoscopisch onderzoek bij patiënten met mycofenolaat mofetil-gerelateerde diarree lieten op zichzelf staande gevallen van intestinale villusatrofie zien (zie rubriek 4.4)

Overgevoeligheid

Er zijn overgevoeligheidsreacties gemeld, waaronder angioneurotisch oedeem en anafylactische reactie.

Zwangerschap, perinatale periode en puerperium

Er zijn gevallen gemeld van spontane abortus bij patiënten die werden blootgesteld aan mycofenolaat mofetil, voornamelijk tijdens het eerste trimester, zie rubriek 4.6.

Congenitale misvormingen

Aangeboren misvormingen werden waargenomen tijdens de postmarketingperiode bij kinderen van patiënten die werden blootgesteld aan mycofenolaat mofetil in combinatie met andere immunosuppressiva, zie rubriek 4.6.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Er zijn geïsoleerde meldingen van interstitiële longziekte en pulmonaire fibrose bij patiënten behandeld met mycofenolaat mofetil in combinatie met andere immunosuppressiva, in sommige

gevallen met fatale afloop. Er zijn ook meldingen geweest van bronchiëctasie bij kinderen en volwassenen.

Immuunsysteemaandoeningen

Er is hypogammaglobulinemie gemeld bij patiënten die mycofenolaat mofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Oedeem, waaronder perifeer, gezichts- en scrotumoedeem, werden zeer vaak gemeld gedurende de registratieonderzoeken. Skeletspierpijn zoals myalgie, en nek- en rugpijn werden ook zeer vaak gemeld.

De novo purine synthesis inhibitors associated acute inflammatory syndrome is beschreven op basis van ervaring na het in de handel brengen als een paradoxale pro-inflammatoire reactie geassocieerd met mycofenolaat mofetil en mycofenolzuur, gekenmerkt door koorts, artralgie, artritis, spierpijn en verhoogde inflammatoire markers. Case reports in de literatuur beschreven snelle verbetering na het stoppen met het geneesmiddel.

Speciale populaties

Pediatrie patiënten

In een klinische studie, waaraan 92 pediatrie patiënten van 2 tot 18 jaar deelnamen en aan wie 600 mg/m² mycofenolaat mofetil tweemaal daags oraal werd toegediend, kwamen de aard en de frequentie van de bijwerkingen in het algemeen overeen met die welke werden waargenomen bij volwassen patiënten aan wie 1 g mycofenolaat mofetil tweemaal daags werd toegediend. In vergelijking met volwassenen kwamen de volgende behandelingsgerelateerde bijwerkingen echter vaker voor in de pediatrie populatie, in het bijzonder bij kinderen onder de 6 jaar: diarree, sepsis, leukopenie, anemie en infectie.

Ouderen

In het algemeen kunnen ouderen (≥ 65 jaar) een groter risico lopen van bijwerkingen ten gevolge van immunosuppressie. In vergelijking met jongere personen kunnen ouderen die mycofenolaat mofetil krijgen toegediend als onderdeel van een immunosuppressieve combinatietherapie, een verhoogd risico lopen van bepaalde infecties (inclusief weefselinvasieve cytomegalovirusinfectie) en mogelijke gastrointestinale bloedingen en longoedeem.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Overdosering met mycofenolaat mofetil is gemeld in klinische studies en tijdens de postmarketingperiode. Bij vele van deze gevallen werden geen bijwerkingen gemeld. In de gevallen waarbij wel bijwerkingen werden gemeld, vielen deze binnen het bekende veiligheidsprofiel van het geneesmiddel.

Het is te verwachten dat een overdosis mycofenolaat mofetil kan leiden tot overmatige suppressie van het immuunsysteem met toegenomen gevoeligheid voor infecties en beenmergsuppressie (zie rubriek

4.4). Indien neutropenie ontstaat, dient de behandeling met mycofenolaat mofetil onderbroken te worden of dient de dosering verlaagd te worden (zie rubriek 4.4).

Het valt niet te verwachten dat door hemodialyse significante hoeveelheden MPA of MPAG verwijderd worden. Galzuurbinders, zoals colestyramine, kunnen MPA verwijderen door het verminderen van de enterohepatische kringloop van het geneesmiddel (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, ATC-code: L04AA06.

Werkingsmechanisme

Mycofenolaat mofetil is de 2-morfolino-ethylester van MPA. MPA is een krachtige, selectieve, niet-competitieve en reversibele remmer van inosine-monofosfaatdehydrogenase en remt daarom de *de novo*-route van guanosinenucleotidesynthese zonder incorporatie in DNA. Omdat T- en B-lymfocyten sterk afhankelijk zijn voor hun proliferatie van *de novo*-synthese van purines, terwijl andere celtypen gebruik kunnen maken van "salvage"-routes, heeft MPA een groter cytostatisch effect op lymfocyten dan op andere cellen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening is mycofenol aatmofetil onderhevig aan snelle en extensieve absorptie en een totaal presystemisch metabolisme tot de werkzame metaboliet MPA. Zoals is gebleken uit de suppressie van de acute afstoting na niertransplantatie, is de immunosuppressieve werking van mycofenolaat mofetil gecorreleerd aan de MPA-concentratie. De gemiddelde biologische beschikbaarheid van oraal mycofenolaat mofetil, gebaseerd op de AUC van MPA is 94% in verhouding tot IV mycofenolaat mofetil. Voedsel had geen effect op de mate van absorptie (AUC van MPA) van mycofenolaat mofetil bij toediening, tweemaal daags, van doses van 1,5 g aan niertransplantatiepatiënten. De C_{max} van MPA was echter 40% lager in aanwezigheid van voedsel. Mycofenolaat mofetil is na orale toediening systemisch niet meetbaar in het plasma.

Distributie

Door de enterohepatische kringloop worden secundaire verhogingen van de MPA-concentratie in plasma gewoonlijk 6-12 uur na het tijdstip van toediening waargenomen. Het gelijktijdig toedienen van colestyramine (4 g driemaal per dag) gaat samen met een afname van de AUC van MPA van ongeveer 40%, wat aangeeft dat er een aanzienlijke mate van enterohepatische kringloop bestaat. Bij klinisch relevante concentraties is MPA voor 97% gebonden aan plasma-albumine.

Biotransformatie

MPA wordt vooral gemetaboliseerd door glucuronyltransferase (isoform UGT1A9) om het inactieve fenolglucuronide van MPA (MPAG) te vormen. *In vivo* wordt MPAG via enterohepatische recirculatie terugomgezet in vrij MPA. Er wordt ook een minder belangrijk acylglucuronide (AcMPAG) gevormd. AcMPAG is farmacologisch actief en is vermoedelijk verantwoordelijk voor sommige van de bijwerkingen van MMF (diarree, leukopenie).

Eliminatie

Een te verwaarlozen hoeveelheid van het middel (<1% van de dosis) wordt als MPA uitgescheiden in de urine. Bij orale toediening van radioactief gemerkt mycofenolaat mofetil werd de toegediende volledige dosis teruggevonden: 93% van de toegediende dosis in de urine en 6% van de toegediende dosis in de feces. Het merendeel (ongeveer 87%) van de toegediende dosis wordt in de urine uitgescheiden als MPAG.

MPA en MPAG worden bij klinisch bereikte concentraties niet verwijderd door hemodialyse. Maar bij hoge plasmaconcentraties van MPAG (> 100 µg/ml) worden kleine hoeveelheden MPAG verwijderd. Door interferentie met de enterohepatische hercirculatie van het geneesmiddel verlagen galzuursequestranten zoals cholestyramine de AUC van MPA (zie rubriek 4.9).

De dispositie van MPA is afhankelijk van verschillende transporters. Organische anion-transporterende polypeptiden (OATP's) en multidrug resistentie-geassocieerde proteïne 2 (MRP2) zijn betrokken bij dispositie van MPA; OATP-isoformen, MRP2 en borstkanker resistentie proteïne (BCRP) zijn transporters die geassocieerd worden met de galafscheiding van glucuroniden. Multidrug resistentie proteïne 1 (MDR1) kan ook MPA transporteren, maar de bijdrage ervan lijkt te zijn beperkt tot het absorptieproces. In de nier interageren MPA en de metabolieten ervan krachtig met renale organische aniontransporters.

Kort na de transplantatie (< 40 dagen na transplantatie) waren de gemiddelde AUC's van MPA na nier-, hart- of levertransplantatie ongeveer 30% lager en was de C_{max} ongeveer 40% lager dan later na de transplantatie (3-6 maanden na de transplantatie).

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Bij een onderzoek van enkelvoudige doses (6 proefpersonen per groep) waren de gemiddelde plasma MPA AUC's, waargenomen bij patiënten met ernstige chronische nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid < 25 ml/min/1,73 m²), 28-75% hoger dan de gemiddelden bij normale, gezonde personen of bij personen met een geringere nierfunctiestoornis. De gemiddelde enkelvoudige dosis-AUC van MPAG was 3-6 keer hoger bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie dan bij personen met milde nierinsufficiëntie of bij normale gezonde personen, wat overeenkomt met het bekende excretiepatroon van MPAG door de nieren. Meervoudige dosering van mycofenolaat mofetil bij patiënten met ernstige chronische nierinsufficiëntie is niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar over hart- of levertransplantatiepatiënten met een ernstige chronische nierinsufficiëntie.

Vertraagde niertransplantaatfunctie

Bij post-transplantatiepatiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie was de gemiddelde MPA-AUC (0-12u) vergelijkbaar met die bij post-transplantatiepatiënten zonder een vertraagde transplantaatfunctie. De gemiddelde MPAG AUC (0-12u) was echter 2 - 3 maal hoger bij de patiënten met een vertraagde transplantaatfunctie. Er kan een voorbijgaande toename van de vrije fractie en de concentratie van plasma-MPA voorkomen bij patiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie. Dosisaanpassing van mycofenolaat mofetil lijkt niet noodzakelijk te zijn.

Leverinsufficiëntie

Bij vrijwilligers met alcoholcirrose werden de hepatische MPA-glucuronidatieprocessen relatief weinig beïnvloed door parenchymale leverziekte. Effecten van een leveraandoening op dit proces hangen waarschijnlijk af van de onderhavige ziekte. Leverziekte met voornamelijk biliaire schade, zoals primaire biliaire cirrose, zou echter een ander effect kunnen vertonen.

Pediatrische patiënten

Farmacokinetische parameters werden geëvalueerd bij 49 pediatrische patiënten (in de leeftijd van 2 tot 18 jaar) die een niertransplantatie hadden ondergaan en aan wie 600 mg/m² mycofenolaat mofetil tweemaal daags oraal werd toegediend. De met deze dosis verkregen AUC-waarden van MPA waren gelijk aan die welke werden gezien bij volwassen niertransplantatiepatiënten aan wie 1 g mycofenolaat mofetil tweemaal daags in de vroege en late post-transplantatieperiode werd toegediend. De AUC-waarden van MPA waren over beide groepen gelijk in de vroege en late post-transplantatieperiode.

Ouderen

Bij ouderen (≥ 65 jaar) is vergeleken met jongere transplantatiepatiënten geen veranderde farmacokinetiek van mycofenolaat mofetil en de metabolieten ervan waargenomen.

Patiënten die orale anticonceptiva nemen

In een studie, uitgevoerd bij 18 vrouwen die geen transplantatie hadden ondergaan en geen andere immunosuppressiva gebruikten, werd mycofenolaat mofetil (1 g tweemaal daags) gedurende 3 opeenvolgende cycli gelijktijdig toegediend met orale combinatieanticonceptiva die ethinyloestradiol (0,02 mg tot 0,04 mg) en levonorgestrel (0,05 mg tot 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) of gestodeen (0,05 mg tot 0,10 mg) bevatten; er werd geen klinisch relevante invloed van mycofenolaat mofetil op de ovulatie remmende werking van de orale anticonceptiva aangetoond. De serumspiegels van LH, FSH en progesteron werden niet significant beïnvloed. De farmacokinetiek van orale anticonceptiva werd niet beïnvloed door gelijktijdige toediening van mycofenolaat mofetil (zie ook rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeksmodellen was mycofenolaat mofetil niet tumorverwekkend. De hoogste dosis in de carcinogeniteitsonderzoeken bij dieren resulteerde in ongeveer 2 - 3 maal de systemische blootstelling (AUC of C_{\max}) waargenomen bij niertransplantatiepatiënten bij de aanbevolen klinische dosis van 2 g/dag en in 1,3 - 2 maal de systemische blootstelling (AUC of C_{\max}) waargenomen bij harttransplantatiepatiënten bij de aanbevolen klinische dosis van 3 g/dag.

Twee genotoxiciteitstesten (*in vitro* muis lymfoomtest en *in vivo* muis beenmerg micronucleustest) wezen op de mogelijkheid dat mycofenolaat mofetil chromosomale afwijkingen kan veroorzaken. Deze effecten kunnen gerelateerd zijn aan de farmacodynamische werkwijze, d.w.z. remming van nucleotidesynthese in gevoelige cellen. Andere *in vitro* testen ter bepaling van genmutatie lieten geen genotoxische activiteit zien.

Mycofenolaat mofetil had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke ratten bij orale doses tot 20 mg/kg/dag. De systemische blootstelling bij deze dosis komt overeen met 2-3 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 2 g/dag bij niertransplantatiepatiënten en met 1,3-2 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 3 g/dag bij harttransplantatiepatiënten. In een onderzoek naar de vrouwelijke vruchtbaarheid en voortplanting bij ratten veroorzaakten orale doses van 4,5 mg/kg/dag misvormingen (inclusief anophthalmie, Agathe en hydrocefalie) in de eerste generatie nakomelingen in afwezigheid van toxiciteit bij het moederdier. De systemische blootstelling bij deze dosis was ongeveer 0,5 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 2 g/dag bij niertransplantatiepatiënten en ongeveer 0,3 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 3 g/dag bij harttransplantatiepatiënten. Er was geen duidelijk effect op vruchtbaarheids- of voortplantingsparameters bij de moederdieren noch bij de volgende generatie.

In onderzoeken naar teratologie bij ratten en konijnen trad foetale resorptie en misvorming op bij ratten bij 6 mg/kg/dag (inclusief anophthalmie, agnathie en hydrocefalie) en bij konijnen bij 90 mg/kg/dag (inclusief cardiovasculaire en renale afwijkingen, zoals ectopia cordis en ectopische nieren, hernia diafragmatica en hernia umbilicalis) in afwezigheid van toxiciteit bij het moederdier. De systemische blootstelling bij deze waarden is ongeveer gelijk aan of minder dan 0,5 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 2 g/dag bij niertransplantatiepatiënten en ongeveer 0,3 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis van 3 g/dag bij harttransplantatiepatiënten (zie rubriek 4.6.).

De hematopoëse- en lymfesystemen waren de belangrijkste aangetaste orgaansystemen in toxicologische studies, uitgevoerd met mycofenolaat mofetil bij de rat, muis, hond en aap. Deze verschijnselen kwamen voor bij niveaus van systemische blootstelling die gelijk aan of lager waren dan de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosis van 2 g/dag bij niertransplantatiepatiënten. Gastro-intestinale verschijnselen werden waargenomen bij de hond bij systemische blootstellingsniveaus gelijk aan of lager dan de klinische blootstelling bij de aanbevolen

dosis. Gastro-intestinale en renale verschijnselen samengaan met dehydratie werden eveneens waargenomen bij de aap bij de hoogste dosis (systemische blootstellingsniveaus gelijk aan of groter dan klinische blootstelling). Het niet-klinische toxiciteitsprofiel van mycofenolaat mofetil lijkt overeen te komen met de bijwerkingen die werden waargenomen in klinische studies bij de mens die nu gegevens over de veiligheid verschaffen die relevanter zijn voor de patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.8).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud:

Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose
Povidon K 90
Croscarmellose natrium
Talk
Magnesiumstearaat

Capsule kapje:

Gelatine
Natriumlaurylsulfaat
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)
Titaandioxide (E171)

Capsule romp:

Gelatine
Natriumlaurylsulfaat
Rood ijzeroxide (E172)
IJzeroxide, geel (E172)
Titaandioxide (E171)

Zwarte inkt:

Schellak
IJzeroxide, zwart (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De harde capsules zijn verpakt in PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen en ingevoegd in een doos.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking: 100, 300 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Omdat is aangetoond dat mycofenolaat mofetil teratogene effecten heeft bij ratten en konijnen, mogen de capsules niet worden geopend of fijngemaakt. Het poeder mag niet worden geïnhaleerd of mag niet rechtstreeks in contact komen met de huid of de slijmvliezen. Indien dergelijk contact toch gebeurt, was de huid dan grondig met water en zeep; spoel de ogen met helder water.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE500533

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 augustus 2016

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 06 januari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/ DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

05/2024