

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mycophenolat Mofetil Sandoz 500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg mycofenolaat mofetil.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 0,083 mmol (1,90 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Lavendelkleurige, filmomhulde, biconvexe tablet, aan beide kanten vlak.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Mycophenolat Mofetil Sandoz is geïndiceerd in combinatie met ciclosporine en corticosteroïden voor de profylaxe van acute afstoting van het transplantaat bij volwassen en pediatrische patiënten (in de leeftijd van 1 tot 18 jaar) na een allogene nier-, hart- of levertransplantatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Een behandeling met Mycophenolat Mofetil Sandoz moet worden gestart en gehandhaafd door gekwalificeerde transplantatiespecialisten.

Dosering

Volwassenen

Niertransplantaties

De behandeling moet worden gestart binnen 72 uur na de transplantatie. De aanbevolen dosis bij niertransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1 g (dagelijkse dosis 2 g).

Harttransplantaties

De behandeling moet worden gestart binnen 5 dagen na de transplantatie. De aanbevolen dosis bij patiënten met een harttransplantaat is 1,5 g tweemaal per dag (dagdosering van 3 g).

Levertransplantaties

Behandeling met intraveneus mycofenolaat mofetil moet de eerste 4 dagen na de levertransplantatie worden toegediend. Daarna kan toediening van oraal mycofenolaat mofetil worden gestart zodra dit wordt verdragen. De aanbevolen orale dosis bij levertransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1,5 g (dagelijkse dosis 3 g).

Pediatrische patiënten (1 tot 18 jaar)

De pediatrische dosisinformatie in deze rubriek is , waar gepast, van toepassing op alle orale toedieningsvormen binnen het mycopenolaat mofetil-productassortiment. Verschillende orale toedieningsvormen mogen niet verwisseld worden zonder klinisch toezicht.

De aanbevolen eerste dosis mycopenolaat mofetil voor pediatrische nier-, hart- en levertransplantatiepatiënten is 600 mg/m² (van het lichaamsoppervlak (*body surface area*, BSA)), tweemaal daags oraal toegediend (eerste totale dagelijkse dosis niet hoger dan 2 g of 10 ml van de suspensie voor oraal gebruik).

De dosis en toedieningsvorm moeten individueel worden vastgesteld op basis van klinische beoordeling. Als de aanbevolen eerste dosis goed wordt verdragen maar er geen klinisch adequate immunosuppressie wordt bereikt bij pediatrische hart- en levertransplantatie patiënten, kan de dosis worden verhoogd tot 900 mg/m² BSA tweemaal daags (maximale totale dagelijkse dosis van 3 g of 15 ml van de suspensie voor oraal gebruik). De aanbevolen onderhoudsdosis voor pediatrische niertransplantatie patiënten blijft 600 mg/m² tweemaal daags (maximale totale dagelijkse dosis van 2 g of 10 ml van de suspensie voor oraal gebruik).

Mycopenolaat mofetil poeder voor suspensie voor oraal gebruik moet worden gebruikt door patiënten die niet in staat zijn om capsules en tabletten te slikken en/of een BSA minder dan 1,25 m² hebben, vanwege het verhoogde risico op verstikking. Bij patiënten met een BSA van 1,25 tot 1,5 m² kunnen mycopenolaat mofetil capsules worden voorgeschreven in een dosis van tweemaal daags 750 mg (dagelijkse dosis 1,5 g). Bij patiënten met een BSA van meer dan 1,5 m² kunnen mycopenolaat mofetil capsules of tabletten 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 waarbij het noodzakelijk is relevante klinische factoren, waaronder de ernst van de reactie, in aanmerking te nemen.

Gebruik bij speciale populaties

Ouderen

De aanbevolen dosering van 1,0 g tweemaal per dag na een niertransplantatie en 1,5 g tweemaal per dag na een hart- of levertransplantatie is geschikt voor ouderen.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een niertransplantaat en een ernstige chronische nierinsufficiëntie (glomerulusfiltratiesnelheid < 25 ml/min/1,73 m²) moet buiten de periode net na de transplantatie een dosering van meer dan 1 g tweemaal per dag worden vermeden. Die patiënten moeten ook zorgvuldig worden geobserveerd.

Een aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met een “delayed renal graft function” (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens over patiënten met een hart- of levertransplantaat met ernstige chronische nierinsufficiëntie.

Ernstige leverinsufficiëntie

Een aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met een niertransplantaat en een ernstige ziekte van het leverparenchym. Er zijn geen gegevens over patiënten met een harttransplantaat en een ernstige ziekte van het leverparenchym.

Behandeling tijdens episoden van afstoting

Volwassenen

Mycopenolzuur (*mycophenolic acid*, MPA) is de werkzame metaboliet van mycopenolaat mofetil. Afstoting van een niertransplantaat leidt niet tot veranderingen van de farmacokinetiek van MPA; een verlaging van de dosering of onderbreking van Mycopenolat Mofetil Sandoz is niet vereist. Er is geen basis voor aanpassing van de dosering van Mycopenolat Mofetil Sandoz na afstoting van een harttransplantaat. Er is geen onderzoek verricht van de farmacokinetische gegevens tijdens afstoting van een levertransplantaat.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel.

Aangezien van mycofenolaat mofetil teratogene effecten zijn aangetoond bij ratten en konijnen, mogen Mycophenolat Mofetil Sandoz tabletten niet worden geplet om inademing of direct contact van het poeder met de huid of slijmvliezen te vermijden. Als dergelijk contact optreedt, was dan grondig met water en zeep; spoel de ogen met alleen water.

4.3 Contra-indicaties

- Mycofenolaat mofetil mag niet worden toegediend aan patiënten met een overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Er zijn overgevoeligheidsreacties 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

Neoplasma's

Patiënten die een immunosuppressieve behandeling krijgen met een combinatie van geneesmiddelen waaronder mycofenolaat mofetil, lopen een hoger risico op ontwikkeling van lymfomen en andere kankergezwellen, vooral van de huid (zie rubriek 4.8). Het risico is vermoedelijk gerelateerd aan de intensiteit en de duur van de immunosuppressie eerder dan aan het gebruik van een specifiek middel. Als algemeen advies om het risico op huidkanker te verkleinen, moet blootstelling aan zonlicht en uv-licht worden beperkt door beschermende kleding te dragen en een zonnecrème met een hoge beschermingsfactor te gebruiken.

Infecties

Patiënten die worden behandeld met immunosuppressiva zoals mycofenolaat mofetil, lopen een hoger risico op opportunistische infecties (door bacteriën, fungi, virussen en protozoa), fatale infecties en sepsis (zie rubriek 4.8). Zulke infecties omvatten latente virale reactivering, zoals hepatitis B of hepatitis C reactivering en infecties veroorzaakt door polyomavirussen (BK virus geïsoleerde nefropathie, JC virus geïsoleerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie PML). Gevallen van hepatitis ten gevolge van een reactivering van hepatitis B of hepatitis C werden gemeld bij dragers/patiënten die werden behandeld met immunosuppressiva. Deze infecties zijn vaak gerelateerd aan een hoge totale immunosuppressieve belasting en kunnen leiden tot ernstige of fatale aandoeningen, waar de artsen rekening mee moeten houden bij de differentiële diagnose bij immunogedeprimeerde patiënten met een achteruitgang van de nierfunctie of neurologische symptomen. Mycofenolzuur heeft een cytostatisch effect op B- en T-lymfocyten, wat kan leiden tot verergering van COVID-19 en passend medisch ingrijpen moet worden overwogen.

Er zijn meldingen 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 op 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, moeten hun serum immunoglobulinewaarden laten bepalen. In het geval van een aanhoudende, klinisch relevante hypogammaglobulinemie moet passend medisch ingrijpen worden overwogen, waarbij rekening moet worden gehouden met de potente cytostatische effecten die mycofenolzuur heeft op T- en B-lymfocyten.

Er zijn meldingen gepubliceerd van bronchiëctasie bij volwassenen en kinderen die mycopenolaat mofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In sommige van deze gevallen resulteerde het overstappen van mycopenolaat mofetil op 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 pulmonale fibrose, in sommige gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen dat patiënten die aanhoudende pulmonale symptomen ontwikkelen, zoals hoest en dyspneu, worden onderzocht.

Bloed- en immuunsysteem

Patiënten die mycopenolaat mofetil krijgen, moeten worden gevolgd op neutropenie. Neutropenie kan te wijten zijn aan mycopenolaat mofetil zelf, andere geneesmiddelen, virale infecties of een combinatie van die oorzaken. Bij patiënten die mycopenolaat mofetil krijgen moet het bloedbeeld de eerste maand wekelijks worden gecontroleerd, de tweede en de derde maand tweemaal per maand en daarna maandelijks gedurende het eerste jaar. Als er een neutropenie optreedt (absoluut aantal neutrofielen $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), kan het wenselijk zijn mycopenolaat mofetil te onderbreken of stop te zetten.

Er zijn gevallen van zuivere rodebloedcellenaplasie (PRCA) gemeld bij patiënten die werden behandeld met mycopenolaat mofetil in combinatie met andere immunosuppressiva. Het mechanisme van door mycopenolaat mofetil veroorzaakte PRCA is niet bekend. De PRCA kan genezen na verlaging van de dosering of stopzetting van de behandeling met mycopenolaat mofetil. De behandeling met mycopenolaat 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 mycopenolaat mofetil krijgen, moeten erop gewezen worden om onmiddellijk aanwijzingen van infectie, onverwachte blauwe plekken, bloeding of andere verschijnselen van beenmergfalen te melden.

De patiënten moeten weten dat vaccinatie tijdens behandeling met mycopenolaat mofetil minder doeltreffend zou kunnen zijn en dat het gebruik van levende, afgezwakte vaccins moet worden vermeden (zie rubriek 4.5). Een griepvaccinatie kan nuttig zijn. De artsen moeten de nationale richtlijnen voor griepvaccinatie naleven.

Gastro-intestinaal

Mycopenolaat mofetil veroorzaakt een hogere incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen waaronder gevallen van ulceratie, bloeding en perforatie van het maag-darmkanaal. Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van mycopenolaat mofetil aan patiënten met een actieve, ernstige ziekte van het spijsverteringsstelsel.

Mycopenolaat mofetil is een IMPDH (inosinemonofosfaatdehydrogenase)-remmer. Het moet dan ook worden vermeden bij patiënten met een zeldzame hereditaire deficiëntie van hypoxanthine-guaninefosforibosyltransferase (HGPRT) zoals het Lesch-Nyhan-syndroom 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 mycopenolaat mofetil te verminderen (zie ook rubriek 4.5).

Het wordt aanbevolen mycopenolaat mofetil niet samen met azathioprine toe te dienen, omdat deze gelijktijdige toediening niet is onderzocht.

De risico-batenverhouding van mycopenolaat mofetil in combinatie met sirolimus is niet onderzocht (zie ook rubriek 4.5).

Controle van de therapeutische concentraties

Controle van de therapeutische concentraties van MPA kan aangewezen zijn als er wordt overgestapt naar een andere combinatietherapie (bijv. van ciclosporine naar tacrolimus of vice versa) of om adequate immuunsuppressie te waarborgen bij patiënten met een hoog immunologisch risico (bijv. risico op afstoting, behandeling met antibiotica, toevoeging of stopzetting van een geneesmiddel dat een interactie veroorzaakt).

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Zeer beperkte post-marketing informatie duidt op een hogere frequentie van de volgende bijwerkingen bij patiënten jonger dan 6 jaar in vergelijking met oudere patiënten:

- Lymfomen en andere maligniteiten, met name van post-transplantatie lymfoproliferatieve aandoening bij harttransplantatiepatiënten.
- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, waaronder anemie en neutropenie bij harttransplantatiepatiënten. Dit geldt voor kinderen jonger dan 6 jaar in vergelijking met oudere patiënten en in vergelijking met pediatrische lever-/niertransplantatiepatiënten.
- Bij patiënten die mycofenolaat mofetil krijgen toegediend, moet eenmaal per week gedurende de eerste maand het complete bloedbeeld worden bepaald, vervolgens twee keer per maand gedurende de tweede en derde maand van de behandeling en daarna maandelijks gedurende het eerste jaar. Indien neutropenie ontstaat, kan het nodig zijn om de behandeling met mycofenolaat mofetil te onderbreken of te staken.
- Maagdarmsstelselaandoeningen, waaronder diarree en braken. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een ernstige, actieve ziekte van het spijsverteringsstelsel.

Ouderen

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 op schadelijke effecten voor de baby begrijpen, alsook de noodzaak van doeltreffende anticonceptie en de noodzaak van onmiddellijke raadpleging van hun arts als er een kans op zwangerschap bestaat.

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. Vanwege het genotoxische potentieel van mycofenolaat (zie rubriek 5.3) moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve contraceptieve maatregelen toepassen (zie rubriek 4.3) vóór, tijdens en gedurende 6 maanden na beëindiging van de behandeling met mycofenolaat mofetil, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is. 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 3 maanden na stopzetting van mycofenolaat.

Mycophenolat Mofetil Sandoz bevat natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aciclovir

Er zijn hogere plasmaconcentraties van aciclovir waargenomen bij toediening van mycofenolaat mofetil tegelijk met aciclovir dan bij toediening van elke stof apart. De veranderingen in de farmacokinetiek van MPAG (het fenolglucuronide van MPA) (stijging van MPAG met 8%) waren minimaal en worden niet als klinisch significant beschouwd. Aangezien de plasmaconcentraties van MPAG én die van aciclovir stijgen bij nierinsufficiëntie, bestaat de kans op competitie tussen mycofenolaat mofetil en aciclovir of zijn prodrugs, bv. valaciclovir, voor tubulaire secretie en kunnen de concentraties van beide stoffen verder stijgen.

Antacida en protonpompremmers (PPI's)

Een verminderde blootstelling aan MPA werd waargenomen als antacida zoals magnesium- en aluminiumhydroxide en PPI's zoals lansoprazol en pantoprazol samen met mycofenolaat mofetil werden toegediend. Bij vergelijking van de frequentie van rejectie of verlies van het transplantaat tussen patiënten die mycofenolaat mofetil en een PPI innamen, en patiënten die mycofenolaat mofetil innamen, maar geen PPI, werden geen significante verschillen gezien. Die gegevens ondersteunen de extrapolatie van die bevinding tot alle antacida omdat de blootstelling veel minder daalde als mycofenolaat mofetil tegelijk met magnesium- of aluminiumhydroxide werd toegediend, dan als mycofenolaat mofetil tegelijk met een PPI werd toegediend.

Geneesmiddelen die interfereren met de enterohepatische hercirculatie (bijv. colestyramine, ciclosporine A, antibiotica)

Voorzichtigheid is geboden met geneesmiddelen die interfereren met de enterohepatische hercirculatie, omdat ze de doeltreffendheid van mycofenolaat mofetil zouden kunnen verlagen.

Colestyramine

Na toediening van één enkele dosis van 1,5 g mycofenolaat mofetil aan normale gezonde proefpersonen die gedurende 4 dagen waren behandeld met colestyramine 4 g, daalde de AUC van MPA met 40% (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2). Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening, aangezien de doeltreffendheid van mycofenolaat mofetil zou kunnen afnemen.

Ciclosporine A

De farmacokinetiek van ciclosporine A (CsA) wordt niet beïnvloed door mycofenolaat mofetil. Als een concomitante behandeling met ciclosporine wordt stopgezet, valt daarentegen te verwachten dat de AUC van MPA met ongeveer 30% stijgt. 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 (bijv. 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 en amoxicilline plus clavulaanzuur

Een daling van de dalconcentraties van MPA (voor toediening) met ongeveer 50% werd gemeld bij patiënten met een niertransplantaat de eerste dagen na het starten van ciprofloxacin of amoxicilline plus clavulaanzuur per os. Dat effect verminderde bij verder gebruik van het antibioticum en verdween binnen enkele dagen na stopzetting van het antibioticum. Het zou kunnen dat de verandering van de dalspiegel de totale blootstelling aan MPA niet goed weerspiegelt. Een verandering van de dosering van mycophenolaat mofetil is dan ook normaal niet nodig als er geen klinische tekenen van disfunctie van het transplantaat zijn. Er moet evenwel worden gezorgd voor een nauwgezette klinische monitoring tijdens de combinatie en kort na behandeling met antibiotica.

Norfloxacin en metronidazol

Bij gezonde vrijwilligers werd geen significante interactie waargenomen als mycophenolaat tegelijk met norfloxacin of metronidazol werd toegediend. Maar bij toediening tegelijk met norfloxacin én metronidazol daalde de blootstelling aan MPA met ongeveer 30% na één enkele dosis van mycophenolaat mofetil.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

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

Geneesmiddelen die glucuronidering beïnvloeden (bijv. 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 mycophenolaat mofetil 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 mycophenolaat 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 mycophenolaat mofetil gelijktijdig met of zonder telmisartan gebruiken, werden er geen klinische gevolgen gezien van deze farmacokinetische geneesmiddelinteractie.

Ganciclovir

Blijkens de resultaten van een studie met eenmalige toediening van de aanbevolen doses van oraal mycophenolaat en i.v. ganciclovir en gezien de bekende effecten van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van mycophenolaat mofetil (zie rubriek 4.2) en ganciclovir, zal gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen (die wedijveren voor de mechanismen van tubulaire secretie in de nieren) vermoedelijk resulteren in een stijging van de concentratie van MPAG en van ganciclovir. De farmacokinetiek van MPA zal vermoedelijk niet in belangrijke mate veranderen en een aanpassing van de dosering van mycophenolaat mofetil is niet vereist. Bij patiënten met nierinsufficiëntie aan wie mycophenolaat mofetil en ganciclovir of zijn prodrugs, bv. valganciclovir, tegelijkertijd worden toegediend, moet de dosering die wordt aanbevolen voor ganciclovir worden nageleefd en moeten de patiënten zorgvuldig onder controle worden gehouden.

Orale anticonceptiva

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

Rifampicine

Bij patiënten die geen ciclosporine kregen, resulteerde gelijktijdige toediening van CellCept en rifampicine in een daling van de blootstelling aan MPA ($AUC_{0-12 \text{ uur}}$) met 18% tot 70%. Het wordt aanbevolen de blootstelling aan MPA onder controle te houden en de dosering van CellCept dienovereenkomstig aan te passen, om de klinische doeltreffendheid op peil te houden bij gelijktijdige toediening van rifampicine.

Sevelamer

Bij gelijktijdige toediening van mycopenolaat mofetil en sevelamer werd een daling van de $C_{\max}$ van MPA met 30% en van de AUC_{0-12h} van MPA met 25% waargenomen zonder enige klinische gevolgen (d.w.z. afstoting van het transplantaat). Het wordt evenwel aanbevolen om mycopenolaat mofetil minstens één uur voor of drie uur na de inname van sevelamer toe te dienen, om het effect op de absorptie van MPA te verminderen. Er zijn geen gegevens over toediening van mycopenolaat mofetil samen met andere fosfaatbinders dan sevelamer.

Tacrolimus

Bij patiënten met een levertransplantaat bij wie een behandeling werd gestart met mycopenolaat mofetil en tacrolimus, veranderden de AUC en de $C_{\max}$ van MPA, de actieve metaboliet van mycopenolaat mofetil, niet significant bij gelijktijdige toediening met tacrolimus. De AUC van tacrolimus steeg evenwel met ongeveer 20% bij toediening van meerdere doses mycopenolaat mofetil (1,5 g 2x/d) aan patiënten met een levertransplantaat die tacrolimus innamen. Bij patiënten met een niertransplantaat bleek mycopenolaat mofetil echter de concentratie van tacrolimus niet te veranderen (zie ook rubriek 4.4).

Levende vaccins

Levende vaccins mogen niet worden toegediend aan patiënten met een verminderde immuunrespons. De antistofrespons op andere vaccins kan verlaagd zijn (zie ook rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Potentiële interactie

Bij gelijktijdige toediening van probenecide en mycopenolaat mofetil aan apen stijgt de plasma-AUC van MPAG met een factor drie. Andere stoffen die door de niertubuli worden afgescheiden, zouden dus kunnen wedijveren met MPAG en zouden zo de plasmaconcentraties van MPAG of van de andere stof die tubulaire secretie ondergaat, kunnen verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Zwangerschap moet vermeden worden tijdens gebruik van mycopenolaat. Vanwege het genotoxische potentieel van mycopenolaat (zie rubriek 5.3) moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve contraceptieve maatregelen toepassen (zie rubriek 4.3) vóór, tijdens en gedurende 6 maanden na beëindiging van de behandeling met Mycopenolaat Mofetil Sandoz, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is. Gelijktijdig gebruik van twee verschillende vormen van anticonceptie heeft de voorkeur.

Zwangerschap

Mycopenolaat 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.

Vóór het starten van de behandeling met mycopenolaat mofetil moeten vrouwen die zwanger kunnen worden twee negatieve uitslagen hebben van serum- of urinezwangerschapstesten met een gevoeligheid van ten minste 25 mIE/ml om onopzettelijke blootstelling van de embryo aan mycopenolaat uit te sluiten.

Aanbevolen wordt 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 herhaald worden indien klinisch geïndiceerd (bijv. bij vermelding van een onderbreking in het gebruik van anticonceptie). De resultaten van alle zwangerschapstesten moeten

besproken worden met de patiënt. Patiënten moeten de instructie krijgen onmiddellijk hun arts te raadplegen in geval van zwangerschap.

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 van het oor (bv. afwijkend gevormd of ontbrekend buitenoor), atresie van de uitwendige gehoorgang (middenoor);
- misvormingen aan het gezicht zoals een gespleten lip en gespleten verhemelte, micrognathie 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. Vanwege de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen door mycofenolzuur bij kinderen die borstvoeding krijgen, is Mycophenolat Mofetil Sandoz gecontra-indiceerd bij vrouwen 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.

Mycofenolzuur heeft krachtige teratogene effecten. Het is niet bekend of mycofenolzuur in het sperma terechtkomt. 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 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 contraceptieve maatregelen toepassen tijdens behandeling van de mannelijke patiënt en gedurende ten minste 3 maanden 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.

Vruchtbaarheid

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 anoftalmie, agnathie 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 waren geen duidelijk effecten op vruchtbaarheids- of voortplantingsparameters bij de moederdieren noch bij de volgende generatie.

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

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

Mycofenolaat 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

Diarree (tot 52,6%), leukopenie (tot 45,8%), bacteriële infecties (tot 39,9%) en braken (tot 39,1%) 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 frequentie categorieën 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 ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). 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 Bijwerkingen in onderzoeken naar de behandeling met mycofenolaat mofetil bij volwassenen en jongeren, of door geneesmiddelenbewaking sinds het in de handel brengen

Bijwerkingen (MedDRA)	Niertransplantatie	Levertransplantatie	Harttransplantatie
Systeem/orgaanklasse			
	Frequentie	Frequentie	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Bacteriële infecties	Zeër vaak	Zeër vaak	Zeër vaak
Schimmelinfecties	Vaak	Zeër vaak	Zeër vaak
Protozoaire infecties	Soms	Soms	Soms
Virale infecties	Zeër vaak	Zeër vaak	Zeër 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

Bijwerkingen (MedDRA)	Niertransplantatie	Levertransplantatie	Harttransplantatie
Systeem/orgaanklasse			
Huidkanker	Vaak	Soms	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Anemie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
<i>Pure Red Cell Aplasia</i> (PRCA)	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
Anafylactische reacties	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
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> purine synthesis inhibitors associated acute inflammatory syndrome	Soms	Soms	Soms

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-, 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

Cytopenieën, waaronder leukopenie, anemie, trombocytopenie en pancytopenie, zijn bekende risico's geassocieerd met mycofenolaat mofetil 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.

Maagdarmsstelselaandoeningen

De meest ernstige maagdarmsstelselaandoeningen waren zweren en bloedingen, welke bekende risico's zijn die geassocieerd worden met mycofenolaat mofetil. 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 maagdarmsstelselaandoeningen 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 zoals angioneurotisch oedeem en anafylactische reactie.

Zwangerschap, perinatale periode en puerperium

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

Congenitale aandoeningen

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

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van interstitieel longlijden en longfibrose bij patiënten die werden behandeld met mycopenolaat mofetil in combinatie met andere immunosuppressiva, waarvan enkele met fatale afloop. Er zijn ook meldingen van bronchiëctasie bij kinderen en volwassenen

Immuunsysteemaandoeningen

Er zijn meldingen van hypogammaglobulinemie bij patiënten die mycopenolaat 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 mycopenolaat mofetil en mycopenolzuur, 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

Pediatrische patiënten

De aard en frequentie van bijwerkingen zijn beoordeeld in een langlopend klinisch onderzoek waaraan 33 pediatrische niertransplantatiepatiënten, in de leeftijd van 3 tot 18 jaar, hebben deelgenomen en die 23 mg/kg mycopenolaat mofetil tweemaal daags oraal kregen toegediend. Over het algemeen was het veiligheidsprofiel bij deze 33 kinderen en jongeren gelijk aan het profiel dat werd waargenomen bij volwassen patiënten die een solide allogen orgaantransplantaat ontvingen.

Vergelijkbare waarnemingen werden gedaan in een ander klinisch onderzoek, waaraan 100 pediatriese niertransplantatiepatiënten hebben deelgenomen in de leeftijd van 1 tot 18 jaar. De aard en frequentie van de bijwerkingen bij patiënten die 600 mg/m² tot 1 g/m² mycopenolaat mofetil tweemaal daags oraal kregen, waren vergelijkbaar met de bijwerkingen waargenomen bij volwassen patiënten die 1 g mycopenolaat mofetil tweemaal daags kregen. Een samenvatting van de bijwerkingen die vaker optreden wordt weergegeven in tabel 2 hieronder:

Tabel 2 Samenvatting van de bijwerkingen die vaker zijn waargenomen in een klinisch onderzoek waarin mycopenolaat mofetil bij 100 pediatriese niertransplantatiepatiënten werd onderzocht (leeftijd/oppervlakte-gebaseerde dosering [600 mg/m² tot 1 g/m² tweemaal daags])

Bijwerkingen (MedDRA)	<6 jaar (n=33)	6-11 jaar (n=34)	12-18 jaar (n=33)
Systeem/orgaanklasse			
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak (48.5%)	Zeer vaak (44.1%)	Zeer vaak (51.5%)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Leukopenie	Zeer vaak (30.3%)	Zeer vaak (29.4%)	Zeer vaak (12.1%)
Anemie	Zeer vaak (51.5%)	Zeer vaak (32.4%)	Zeer vaak (27.3%)
Maagdarmsstelselaandoeningen			
Diarree	Zeer vaak (87.9%)	Zeer vaak (67.6%)	Zeer vaak (30.3%)
Braken	Zeer vaak (69.7%)	Zeer vaak (44.1%)	Zeer vaak (36.4%)

Op basis van beperkte subsetgegevens (d.w.z. 33 van de 100 patiënten) was er een hogere frequentie van ernstige diarree (vaak, 9,1%) en mucocutane candida (zeer vaak, 21,2%) bij kinderen jonger dan 6 jaar, in vergelijking met het oudere pediatrie cohort waarin geen gevallen van ernstige diarree werden gemeld (0,0%) en mucocutane candida vaak werd gemeld (7,5%).

Een analyse van de beschikbare medische literatuur over pediatrie lever- en harttransplantatiepatiënten laat zien dat de aard en frequentie van de gerapporteerde bijwerkingen overeenkomen met die welke zijn waargenomen bij pediatrie en volwassen patiënten na niertransplantatie.

Zeer beperkte post-marketing informatie duidt op een hogere frequentie van de volgende bijwerkingen bij patiënten jonger dan 6 jaar in vergelijking met oudere patiënten (zie rubriek 4.4):

- lymfomen en andere maligniteiten, met name van post-transplantatie lymfoproliferatieve aandoening bij harttransplantatiepatiënten
- bloed- en lymfestelselaandoeningen, waaronder anemie en neutropenie bij harttransplantatiepatiënten jonger dan 6 jaar in vergelijking met oudere patiënten en in vergelijking met pediatrie lever-/niertransplantatiepatiënten
- maagdarmsstelselaandoeningen, waaronder diarree en braken.

Niertransplantatiepatiënten jonger dan 2 jaar hebben mogelijk een hoger risico op infecties en luchtwegaandoeningen in vergelijking met oudere patiënten. Deze gegevens moeten echter met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd vanwege een zeer beperkt aantal post-marketing meldingen over meervoudige infecties in dezelfde patiënten.

In het geval van bijwerkingen kan, indien dit klinisch noodzakelijk wordt geacht, een tijdelijke dosisverlaging of onderbreking van de behandeling worden overwogen.

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 mycopenolaat 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

Er zijn rapporten van overdosering met mycofenolaat mofetil uit klinische studies en na het in de handel brengen. In de overgrote meerderheid van deze incidenten werden geen bijwerkingen gemeld, of kwamen deze overeen met het bekende veiligheidsprofiel van het geneesmiddel en hadden ze een gunstige uitkomst. Geïsoleerde ernstige bijwerkingen werden echter waargenomen gedurende post-marketing gebruik, waaronder een geval met fatale afloop.

Naar verwachting kan een overdosering van mycofenolaat mofetil resulteren in een oversuppressie van het immuunsysteem en een verhoogde vatbaarheid voor infecties en beenmergsuppressie (zie rubriek 4.4). Als er neutropenie ontstaat, moet de toediening van mycofenolaat mofetil worden onderbroken of moet de dosering worden verlaagd (zie rubriek 4.4).

Hemodialyse zal waarschijnlijk geen klinisch significante hoeveelheid MPA of MPAG verwijderen. Door interferentie met de enterohepatische circulatie van het geneesmiddel kunnen galzuursequestreerende middelen zoals colestyramine de AUC van MPA verlagen (zie rubriek 5.2.).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, ATC-code: L04AA06

Werkingsmechanisme

Mycofenolaat mofetil is het 2-morfolino-etylēster van MPA. MPA is een krachtige, niet-competitieve, reversibele remmer van het inosinemonofosfaatdehydrogenase en remt dus de *de-novosynthese* van guanosinenucleotiden zonder inbouw in het DNA.

T- en B-lymfocyten zijn voor hun proliferatie essentieel afhankelijk van de *de-novosynthese* van purines, terwijl andere celtypen alternatieve wegen kunnen gebruiken. Vandaar dat MPA sterkere cytostatische effecten heeft op lymfocyten dan op andere cellen.

Bovenop het remmen van IMPDH met als gevolg deprivatie van lymfocyten, heeft MPA ook invloed op cellulaire checkpoints die verantwoordelijk zijn voor de metabolische programmering van lymfocyten. Het is, met gebruik van humane CD4⁺ T-cellen, aangetoond dat door MPA transcriptieactiviteiten in lymfocyten verschuiven van een proliferatieve staat naar katabole processen die relevant zijn voor metabolisme en overleving en leiden tot een anergische staat van T-cellen, waarbij de cellen niet meer reageren op hun specifieke antigenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt mycofenolaat snel en goed geabsorbeerd en ondergaat het een volledig presysteemisch metabolisme tot de actieve metaboliet MPA. Zoals blijkt uit de suppressie van acute afstoting na niertransplantatie, correleert de immunosuppressieve werking van mycofenolaat met de concentratie van MPA. De gemiddelde biologische beschikbaarheid van oraal mycofenolaat mofetil (gebaseerd op de AUC van MPA) is 94% in vergelijking met mycofenolaat mofetil i.v. Voedsel heeft geen effect op de mate van absorptie (AUC van MPA) van mycofenolaat mofetil bij toediening van

een dosering van 1,5 g 2x/d aan patiënten met een niertransplantaat. Maar de $C_{\max}$ van MPA daalde met 40% in aanwezigheid van voedsel.

Mycofenolaat mofetil is niet meetbaar in het plasma na orale toediening.

Distributie

Als gevolg van enterohepatische recirculatie wordt gewoonlijk een secundaire stijging van de plasmaconcentratie van MPA waargenomen ongeveer 6-12 uur na toediening. Gelijktijdige toediening van colestyramine (4 g 3x/d) verlaagt de AUC van MPA met ongeveer 40%, wat erop wijst dat er een significante enterohepatische recirculatie is. In klinisch relevante concentraties bindt MPA zich voor 97% aan plasma-albumine.

In de vroege post-transplantatieperiode (< 40 dagen na transplantatie) waren bij nier-, hart- en levertransplantatiepatiënten de gemiddelde MPA-AUC's ongeveer 30% lager en de $C_{\max}$ ongeveer 40% lager in vergelijking met de late post-transplantatieperiode (3 - 6 maanden na transplantatie).

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 verwaarloosbare hoeveelheid van de stof wordt in de urine uitgescheiden als MPA (< 1% van de dosis). Orale toediening van radioactief gemerkt mycofenolaat mofetil resulteert in een volledige recuperatie van de toegediende dosis, waarbij 93% van de toegediende dosis in de urine wordt teruggevonden en 6% in de feces. Het grootste gedeelte van de toegediende dosis (ongeveer 87%) wordt als MPAG in de urine uitgescheiden.

Bij de klinische concentraties worden MPA en MPAG niet verwijderd door hemodialyse. Maar bij hoge plasmaconcentraties van MPAG (> 100 µg/ml) worden kleine hoeveelheden MPAG verwijderd. Door interferentie met de enterohepatische recirculatie 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.

De enterohepatische recirculatie belemmert een nauwkeurige bepaling van de eliminatieparameters van MPA; alleen schijnbare waarden kunnen worden bepaald. Bij gezonde vrijwilligers en patiënten met auto-immuunaandoeningen werden klaringswaarden van, bij benadering, respectievelijk 10,6 l/u en 8,27 l/u gezien, met een halfwaardetijd van 17 u. Bij patiënten met een transplantatie waren de gemiddelde klaringswaarden hoger (bereik 11,9 - 34,9 l/u) en de halfwaardetijden korter (5 - 11 u), met kleine verschillen tussen patiënten met nier-, lever- of harttransplantaties. Bij de individuele patiënten variëren deze eliminatieparameters, afhankelijk van het soort comedicatie met andere immunosuppressiva, tijd na transplantatie, plasma-albumineconcentraties en nierfunctie. Deze factoren verklaren waarom een verminderde blootstelling aan mycofenolaat wordt gezien wanneer mycofenolaat mofetil samen met ciclosporine wordt toegediend (zie rubriek 4.5) en waarom plasmaconcentraties de neiging hebben toe te nemen in de loop van de tijd vergeleken met wat direct na transplantatie wordt gezien.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

In een studie waarin één enkele dosis werd toegediend (6 proefpersonen/groep), was de gemiddelde plasma-AUC van MPA bij patiënten met een ernstige chronische nierinsufficiëntie (glomerulusfiltratiesnelheid $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 28 - 75% hoger dan de gemiddelde AUC die werd gemeten bij normale gezonde proefpersonen of patiënten met een lichtere graad van nierinsufficiëntie. De gemiddelde AUC van MPAG na toediening van één enkele dosis was 3- tot 6-maal hoger bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie dan bij patiënten met een lichte nierinsufficiëntie of normale gezonde proefpersonen, wat strookt met de bekende renale eliminatie van MPAG. Herhaalde toediening van mycopenolaat mofetil bij patiënten met ernstige chronische nierinsufficiëntie werd niet onderzocht. Er zijn geen gegevens over patiënten met een hart- of levertransplantaat en ernstige chronische nierinsufficiëntie.

Vertraagde niertransplantaatfunctie (delayed renal graft function)

Bij patiënten bij wie de getransplanteerde nier trager in werking trad ("delayed renal graft function"), was de gemiddelde AUC van MPA (0-12 uur) vergelijkbaar met wat werd gezien bij patiënten zonder delayed graft function. De gemiddelde plasma-AUC van MPAG (0-12 uur) was 2- tot 3-maal hoger dan bij patiënten zonder delayed graft function. De vrije fractie en de plasmaconcentratie van MPA kunnen tijdelijk toenemen bij patiënten met een delayed graft function. Een aanpassing van de dosering van mycopenolaat mofetil lijkt niet noodzakelijk te zijn.

Leverinsufficiëntie

Bij vrijwilligers met alcoholische cirrose werd het proces van glucuronidatie van MPA in de lever vrij weinig beïnvloed door een ziekte van het leverparenchym. De effecten van een leverziekte op dit proces hangen waarschijnlijk af van de ziekte in kwestie. Een leverziekte met vooral aantasting van de galwegen, zoals primaire biliaire cirrose, zou evenwel een ander effect kunnen hebben.

Pediatrische patiënten

Bij 33 pediatrische patiënten die een allogene niertransplantaat ontvingen bleek dat de dosis waarvan werd voorspeld dat deze een MPA $\text{AUC}_{0-12\text{u}}$ zou opleveren die het dichtst bij de beoogde blootstelling van $27,2 \text{ u} \cdot \text{mg/l}$ lag, 600 mg/m^2 was en dat doses die werden berekend op basis van het geschatte BSA de interindividuele variabiliteit (variatiecoëfficiënt (*coefficient of variation*, CV)) met ongeveer 10% verminderden. Daarom heeft dosering op basis van lichaamsoppervlak de voorkeur boven dosering op basis van lichaamsgewicht.

Farmacokinetische parameters werden geëvalueerd bij maximaal 55 pediatrische niertransplantatiepatiënten (van 1 tot 18 jaar) aan wie 600 mg/m^2 tot 1 g/m^2 mycopenolaat 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 mycopenolaat mofetil tweemaal daags in de vroege en late post-transplantatieperiode werd toegediend zoals aangegeven in tabel 3 hieronder. De AUC-waarden van MPA waren over beide pediatrische leeftijdsgroepen gelijk in de vroege en late post-transplantatieperiode.

Aan een open-label onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van oraal mycopenolaat mofetil bij pediatriche levertransplantatiepatiënten die gelijktijdig met ciclosporine en corticosteroiden werden behandeld, hebben 7 evalueerbare patiënten deelgenomen. De voorspelde dosis om een blootstelling van $58 \text{ u} \cdot \text{mg/l}$ in de stabiele post-transplantatieperiode te bereiken werd geschat. De gemiddelde $\pm \text{SD}$ AUC_{0-12} (aangepast aan een dosis van 600 mg/m^2) was $47,0 \pm 21,8 \text{ u} \cdot \text{mg/l}$, de aangepaste C_{max} was $14,5 \pm 4,21 \text{ mg/l}$, met een mediane tijd tot een maximale concentratie van $0,75 \text{ u}$. Om de beoogde AUC_{0-12} van $58 \text{ u} \cdot \text{mg/l}$ in de late post-transplantatieperiode te bereiken, zou daarom in de onderzoekspopulatie een dosis in het bereik van $740 - 806 \text{ mg/m}^2$ tweemaal daags nodig zijn geweest.

Een vergelijking van de dosis-genormaliseerde (tot 600 mg/m²) AUC-waarden van MPA bij 12 pediatrische niertransplantatiepatiënten jonger dan 6 jaar op 9 maanden post-transplantatie, met de waarden bij 7 pediatrische levertransplantatiepatiënten [mediane leeftijd 17 maanden (bereik: 10 - 60 maanden bij start deelname)] op 6 maanden post-transplantatie en later, liet zien dat bij dezelfde dosis, de AUC-waarden gemiddeld 23% lager waren bij pediatrische leverpatiënten in vergelijking met pediatrische nierpatiënten. Dit is consistent met de hogere doses die nodig zijn bij volwassen levertransplantatiepatiënten ten opzichte van volwassen niertransplantatiepatiënten om dezelfde blootstelling te bewerkstelligen.

Bij volwassen transplantatiepatiënten die dezelfde dosering mycopenolaat mofetil toegediend krijgen, is voor nier- en harttransplantatiepatiënten de blootstelling aan MPA vergelijkbaar. In lijn met de vastgestelde vergelijkbaarheid in blootstelling aan MPA bij pediatriche niertransplantatiepatiënten en volwassen niertransplantatiepatiënten bij hun respectievelijk goedgekeurde doses, maken bestaande gegevens het mogelijk om te concluderen dat de blootstelling aan MPA bij de aanbevolen dosering bij pediatriche harttransplantatiepatiënten en bij volwassen harttransplantatiepatiënten vergelijkbaar zal zijn.

Tabel 3 Gemiddelde berekende PK parameters van MPA op basis van leeftijd en tijd post-transplantatie (nier)

Leeftijdsgroep (n)	Aangepaste C _{max} mg/l ^A gemiddelde ± SD	Aangepaste AUC _{0-12u} mg/l gemiddelde ± SD (BI) ^A
Dag 7		
<6 j (17)	13.2±7.16	27.4±9.54 (22.8-31.9)
6 - <12 j (16)	13.1±6.30	33.2±12.1 (27.3-39.2)
12-18 j (21)	11.7±10.7	26.3±9.14 (22.3-30.3) ^D
p-waarde ^B	-	-
<2 j ^C (6)	10.3±5.80	22.5±6.68 (17.2-27.8)
>18 j (141)		27.2±11.6
Maand 3		
<6 j (15)	22.7±10.1	49.7±18.2
6 - <12 j (14) ^E	27.8±14.3	61.9±19.6
12-18 j (17)	17.9±9.57	53.6±20.2 ^F
p-waarde ^B	-	-
<2 j ^C (4)	23.8±13.4	47.4±14.7
>18 j (104)		50.3±23.1
Maand 9		
<6 j (12)	30.4±9.16	60.9±10.7
6 - <12 j (11)	29.2±12.6	66.8±21.2
12-18 j (14)	18.1±7.29	56.7±14.0
p-waarde ^B	-	-
<2 j ^C (4)	0.004	55.8±11.6
>18 j (70)	25.6±4.25	53.5±18.3

AUC_{0-12 u}=oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve vanaf tijdstip 0 uur tot tijdstip 12 uur;

BI=betrouwbaarheidsinterval; C_{max}=maximale concentratie; MPA=mycopenolzuur;

SD=standaarddeviatie; n=aantal patiënten; j=jaar.

^A In de pediatriche leeftijdsgroepen worden C_{max} en AUC_{0-12 u} aangepast tot een dosis van 600 mg/m² (95% betrouwbaarheidsintervallen (BI's) alleen voor dag 7 van de AUC_{0-12 u}); in de volwassen groep wordt de AUC_{0-12h} aangepast tot een dosis van 1 g.

^B p-waarde vertegenwoordigt de gecombineerde p-waarde voor de drie belangrijkste pediatrische leeftijdsgroepen en wordt alleen aangegeven indien significant ($p < 0,05$).

^C De groep < 2 jaar is een subgroep van de groep < 6 jaar: er werden geen statistische vergelijkingen gemaakt.

^D $n = 20$.

^E Gegevens voor één patiënt waren niet beschikbaar vanwege een fout met een monster.

^F $n = 16$.

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 waarin mycofenolaat mofetil (1 g 2x/d) werd toegediend tegelijk met gecombineerde orale anticonceptiva bestaande uit 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) bij 18 vrouwen zonder transplantaat (die geen andere immunosuppressiva innamen) gedurende 3 menstruatiecycli na elkaar, werd geen klinisch relevante invloed van mycofenolaat waargenomen op de ovulatiereemmende werking van de orale anticonceptiva. De serumconcentraties van LH, FSH en progesteron veranderden niet significant. 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 experimentele modellen was mycofenolaat mofetil niet tumorigeen. De hoogste dosis die werd uitgetest in carcinogeniciteitsstudies bij dieren, resulteerde in een systemische blootstelling (AUC of C_{max}) die ongeveer 2- tot 3-maal hoger was dan de systemische blootstelling die wordt waargenomen bij patiënten met een niertransplantaat bij toediening van de aanbevolen klinische dosering van 2 g/dag, en die 1,3- tot 2-maal hoger was dan de systemische blootstelling die wordt waargenomen bij patiënten met een harttransplantaat bij toediening van de aanbevolen klinische dosering van 3 g/dag.

In twee genotoxiciteitsstudies (in-vitrotest van lymfoom bij muizen en in-vivobeenmergmicrokerntest bij muizen) werd aangetoond dat mycofenolaat mofetil chromosomale afwijkingen kan veroorzaken. Die effecten kunnen worden toegeschreven aan het farmacodynamische werkingsmechanisme, d.w.z. remming van de nucleotidensynthese in gevoelige cellen. In andere in-vitrotests voor detectie van genmutatie werd geen genotoxische activiteit waargenomen.

Mycofenolaat mofetil had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke ratten bij orale toediening van doses tot 20 mg/kg/dag.

De systemische blootstelling bij die dosis stemt overeen met 2- 3-maal de klinische blootstelling bij toediening van de aanbevolen klinische dosering van 2 g/dag bij patiënten met een niertransplantaat en met 1,3- tot 2-maal de aanbevolen klinische dosering van 3 g/dag bij patiënten met een harttransplantaat. In een studie bij ratten waarin het effect op de vruchtbaarheid van de wijfjes en op de reproductie werd onderzocht, veroorzaakten orale doses tot 4,5 mg/kg/dag misvormingen (waaronder anoftalmie, agnathie en hydrocefalie) bij de jongen van de eerste generatie zonder toxiciteit voor de moederdieren. De systemische blootstelling bij die dosering was ongeveer 0,5 keer de klinische blootstelling bij toediening van de aanbevolen klinische dosering van 2 g/dag na niertransplantatie en ongeveer 0,3 keer de klinische blootstelling bij toediening van de aanbevolen klinische dosering van 3 g/dag na harttransplantatie. Er werden geen effecten op de vruchtbaarheid of de reproductieparameters gezien bij de moederdieren of in de volgende generatie.

In studies van de teratogeniciteit bij ratten en konijnen werden foetale resorptie en misvormingen waargenomen bij ratten die 6 mg/kg/dag kregen (zoals anoftalmie, agnathie en hydrocefalie), en bij konijnen die 90 mg/kg/dag kregen (waaronder cardiovasculaire en renale afwijkingen zoals ectopia cordis en ectopische nieren, hernia diaphragmatica en navelbreuk) zonder toxiciteit voor de

moederdieren. De systemische blootstelling bij toediening van die doses is ongeveer gelijk aan of lager dan 0,5 keer de klinische blootstelling bij toediening van de aanbevolen klinische dosering van 2 g/dag na niertransplantatie en ongeveer 0,3 keer de klinische blootstelling bij toediening van de aanbevolen klinische dosering van 3 g/dag na een harttransplantatie (zie rubriek 4.6).

De hematopoëtische en lymfoïde systemen waren de primaire organen die werden aangetast in toxicologische studies die met mycofenolaat mofetil werden uitgevoerd bij ratten, muizen, honden en apen. Die effecten traden op bij een systemische blootstelling die gelijk was aan of lager dan de klinische blootstelling bij toediening van de aanbevolen klinische dosering van 2 g/dag na niertransplantatie. Gastro-intestinale effecten werden waargenomen bij honden bij een systemische blootstelling die gelijk was aan of lager dan de klinische blootstelling bij toediening van de aanbevolen klinische dosering. Gastro-intestinale en renale effecten die consistent waren met uitdroging, werden ook waargenomen bij apen bij toediening van de hoogste dosering (systemische blootstelling gelijk aan of hoger dan de klinische blootstelling). Het toxiciteitsprofiel van mycofenolaat mofetil in het preklinisch veiligheidsonderzoek lijkt overeen te stemmen met de bijwerkingen die werden waargenomen in humane klinische studies. Die laatste leveren nu gegevens over de veiligheid op die relevanter zijn voor de patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.8).

Milieurisicobeoordeling (*Environmental Risk Assessment, ERA*)

Uit onderzoeken naar de milieurisico's is gebleken dat de werkzame stof mycofenolzuur (MPA) een risico voor het grondwater kan vormen via oeverfiltratie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de kern:

Microkristallijne cellulose

Povidon

Talk

Magnesiumstearaat

Natriumcroscarmellose

Filmomhulling:

Hypromellose

Hydroxypropylcellulose

Titaandioxide (E 171)

Macrogol (400)

Zwart ijzeroxide (E 172)

Rood ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC/Alu blisterverpakking

Verpakkingsgrootten: 50, 100, 120, 150, 180, 250 filmomhulde tabletten.

HDPE fles

Verpakkingsgrootten: 50, 150 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Aangezien mycofenolaat mofetil bewezen teratogene effecten heeft bij ratten en konijnen, mogen de tabletten niet worden verbrijzeld.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

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

BE372881 (blisterverpakking)

BE372897 (HDPE fles)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juli 2010

Datum van laatste verlenging: 8 augustus 2011

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 06/2026

Goedkeuringsdatum FAGG: 06/2026