SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CellCept 1 g/5 ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke fles bevat 35 g mycofenolaatmofetil in 110 g poeder voor suspensie voor oraal gebruik.
5 ml van de gereconstitueerde suspensie bevat 1 g mycofenolaatmofetil.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor suspensie voor oraal gebruik

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

CellCept 1 g/5 ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik wordt gebruikt samen met ciclosporine en corticosteroïden als profylaxe tegen acute orgaanafstoting, bij volwassen patiënten en pediatrische patiënten (in de leeftijd van 1 tot 18 jaar) die een allogene nier-, hart- of levertransplantatie ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet gestart en voortgezet worden door een gekwalificeerde specialist in transplantaties.

Dosering

Volwassenen

Niertransplantaties
De behandeling met 1 g/5 ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik moet worden gestart binnen 72 uur na de niertransplantatie. De aanbevolen dosis bij niertransplantatiepatiënten is twee maal daags 1 g (dagelijkse dosis 2 g), dat wil zeggen twee maal daags 5 ml suspensie voor oraal gebruik.

Harttransplantaties
De behandeling moet worden gestart binnen 5 dagen na de harttransplantatie. De aanbevolen dosis bij harttransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1,5 g (dagelijkse dosis 3 g).

Levertransplantaties
Behandeling met intraveneus mycofenolaatmofetil moet de eerste 4 dagen na de levertransplantatie worden gestart. Daarna kan toediening van oraal mycofenolaatmofetil 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 doseringsinformatie in deze rubriek is, waar gepast, van toepassing op alle orale formuleringen binnen het mycofenolaatmofetil-productassortiment. Verschillende orale formuleringen mogen niet worden verwisseld zonder klinisch toezicht.

De aanbevolen eerste dosis mycofenolaatmofetil voor pediatrische nier-, hart- en levertransplantatiepatiënten is 600 mg/m^2 (van het lichaamsoppervlak (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/m^2 BSA tweemaal daags (maximale totale dagelijkse dosis van 3 g of 15 ml van de suspensie voor oraal gebruik). De aanbevolen onderhoudsdosering voor pediatrische niertransplantatiepatiënten blijft 600 mg/m^2 tweemaal daags (maximale totale dagelijkse dosis van 2 g of 10 ml van de suspensie voor oraal gebruik).

Mycofenolaatmofetil 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 m^2 hebben, vanwege het verhoogde risico op verstikking. Bij patiënten met een BSA van 1,25 tot 1,5 m^2 kunnen mycofenolaatmofetil 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 m^2 kunnen mycofenolaatmofetil 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.

Onderstaande tabel geeft de dosis (mg) naar volume (ml) conversie weer voor een reeks BSAs, bij gebruik van de dispenser voor orale toediening.

Tabel 1 Dosis (mg) naar volume (ml) conversie van de suspensie (1 g/5 ml) bij gebruik van de dispenser voor orale toediening

600 mg/m² dosisniveau			900 mg/m² dosisniveau		
Lichaams-oppervlak van het kind (m²)[A]	Totale toe te dienen dosis tweemaal daags		Lichaams-oppervlak van het kind (m²)[A]	Totale toe te dienen dosis tweemaal daags	
	mg	ml (met de dispenser voor orale toediening)		mg	ml (met de dispenser voor orale toediening)
0,5	300	1,5	0,5	450	2,25
0,58	350	1,75	0,56	500	2,5
0,67	400	2,0	0,61	550	2,75
0,75	450	2,25	0,67	600	3,0
0,83	500	2,5	0,72	650	3,25
0,92	550	2,75	0,78	700	3,5
1,0	600	3,0	0,89	800	4,0
1,08	650	3,25	1,0	900	4,5
1,17	700	3,5	1,11	1000	5,0 [B]
1,25	750	3,75	1,22	1100	5,5 [B]
1,33	800	4,0	1,33	1200	6,0 [B]

De tabel vermeldt de doses en volumes zoals theoretisch berekend voor de twee doseringsschema's. Aangezien de dispenser voor orale toediening alleen schaalverdelingen heeft van 0,25 ml heeft (overeenkomend met een dosisverhoging van 50 mg), is het volume in ml naar boven naar de dichtstbijzijnde maatstreep.

[A] Gebaseerd op de formule van Mosteller voor berekening van het lichaamsoppervlak (body surface area, BSA):
$BSA\ (m^2) = \sqrt{(\text{lengte (cm)} \times \text{gewicht (kg)})/3600}$
[B] Doses boven de 5 ml moeten worden samengesteld uit twee optrekkingen van ten minste 1 ml elk. Indien mogelijk, ga over op de orale vaste toedieningsvorm voor diegenen die in staat zijn te slikken.

Toepassing bij speciale populaties
Ouderen
De aanbevolen dosis van tweemaal daags 1 g bij niertransplantatiepatiënten en tweemaal daags 1,5 g bij hart- of levertransplantatiepatiënten is ook geschikt voor ouderen.

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

Ernstig verminderde leverfunctie
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 afstotingsepisoden
Volwassenen
Mycofenolzuur (MPA) is de actieve metaboliet van mycofenolaatmofetil. Afstoting van het niertransplantaat leidt niet tot veranderingen van de farmacokinetiek van MPA; een dosisverlaging of een onderbreking van de behandeling is niet vereist. Er is geen grond voor dosisaanpassing na afstoting van het harttransplantaat. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij afstoting van het levertransplantaat.

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Opmerking: Indien gewenst kan CellCept 1 g/5 ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik door middel van een maagslang via de neus met een minimum grootte van 8 French (een minimale inwendige diameter van 1,7 mm) toegediend worden.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel
Mycofenolaatmofetil heeft teratogene effecten laten zien bij ratten en konijnen. Hierdoor moet inademing of direct contact van de droge poeder met de huid of slijmvliezen alsmede contact van de gereconstitueerde suspensie met de huid vermeden worden. Als er contact optreedt, was dan grondig met water en zeep; spoel de ogen met alleen water.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- CellCept mag niet gegeven worden aan patiënten die overgevoelig zijn voor mycofenolaatmofetil, mycofenolzuur of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Overgevoeligheidsreacties op de behandeling zijn waargenomen (zie rubriek 4.8).
- Behandeling mag niet gegeven worden aan vrouwen die zwanger kunnen worden die geen zeer effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).
- Behandeling mag niet gestart worden bij vrouwen die zwanger kunnen worden zonder een uitslag van een zwangerschapstest om onopzettelijk gebruik tijdens de zwangerschap uit te sluiten (zie rubriek 4.6).
- Behandeling mag niet gegeven worden tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is om orgaanafstoting te voorkomen (zie rubriek 4.6).
- Behandeling mag niet gegeven worden 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 CellCept, bestaat een toegenomen risico van 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 immuunsuppressie dan aan het gebruik van een specifiek middel.
Beperkte blootstelling aan zonlicht en UV-licht door het dragen van beschermende kleding en het gebruik van een zonnebrandmiddel met een hoge beschermingsfactor, moet als algemeen advies gegeven worden om het risico van huidkanker te minimaliseren.

Infecties

Bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder mycofenolaatmofetil, 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)). Gevallen van hepatitis door reactivatie van hepatitis B of hepatitis C zijn gemeld in 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 moeten hierop bedacht 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 passend medisch ingrijpen moet worden overwogen.

Er zijn meldingen gedaan van hypogammaglobulinemie geassocieerd met terugkerende infecties bij patiënten die mycofenolaatmofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In sommige van deze gevallen resulteerde het overstappen van mycofenolaatmofetil naar een ander immunosuppressivum in het terugkeren van de IgG-waarden in serum naar normaal niveau. Patiënten die CellCept 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 het potente cytostatische effect dat mycofenolzuur heeft op T- en B-lymfocyten.

Er zijn meldingen gepubliceerd van bronchiëctasie bij volwassenen en kinderen die mycofenolaatmofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In sommige van deze gevallen resulteerde het overstappen van mycofenolaatmofetil 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 hoest en dyspneu, worden onderzocht.

Bloed en immuunsysteem

Patiënten die met mycofenolaatmofetil behandeld worden, moeten worden gecontroleerd op neutropenie die gerelateerd kan zijn aan de behandeling zelf, co-medicatie, virale infecties of een combinatie van deze factoren. Bij patiënten die mycofenolaatmofetil krijgen toegediend, moet eenmaal per week gedurende de eerste maand het complete bloedbeeld worden bepaald en vervolgens twee keer per maand gedurende de tweede en derde maand van behandeling, daarna maandelijks gedurende het eerste jaar. Indien er neutropenie optreedt (ANC < 1,3 x 10^3/ μl), kan het aangewezen zijn de toediening van mycofenolaatmofetil te onderbreken of te stoppen.

Bij patiënten die met mycofenolaatmofetil in combinatie met andere immunosuppressiva werden behandeld, zijn gevallen van *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA) gemeld. Het mechanisme van door mycofenolaatmofetil geïnduceerde PRCA is onbekend. PRCA zou kunnen verdwijnen door verlaging van de dosis of het staken van de behandeling met mycofenolaatmofetil. Wijzigingen in de behandeling met mycofenolaatmofetil mogen alleen worden uitgevoerd onder strikt toezicht bij ontvangers van een transplantaat om zo het risico op orgaanafstoting te minimaliseren (zie rubriek 4.8).

Patiënten die met mycofenolaatmofetil behandeld worden, moeten geïnstrueerd worden om onmiddellijk elke aanwijzing voor een infectie,

onverwachte blauwe plekken, bloedingen of elke andere uiting van beenmergfalen te melden.

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

Gastro-intestinaal

Mycofenolaatmofetil 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 aan patiënten met een ernstige, actieve ziekte van het spijsverteringsstelsel.

Mycofenolaat is een IMPDH (inosine monofosfaat dehydrogenase) remmer. Daarom moet het vermeden worden bij patiënten met de zeldzame hereditaire deficiëntie van hypoxanthine-guanine-fosforibosyl-transferase (HGPRT) zoals het Lesch-Nyhan- en het Kelley-Seegmiller-syndroom.

Interacties

Voorzichtigheid is geboden wanneer bij een combinatietherapie die immunosuppressiva bevat die interfereren met de enterohepatische recirculatie van MPA, bijv. ciclosporine, overgestapt wordt naar andere middelen die dit effect niet hebben, bijv. tacrolimus, sirolimus, belatacept, of vice versa, aangezien dit een verandering in de blootstelling aan MPA kan veroorzaken. Middelen die interfereren met de enterohepatische cyclus van MPA (bijv. colestyramine, antibiotica) moeten met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege hun potentieel om de plasmaspiegels van mycofenolaat te verminderen en de werkzaamheid ervan (zie ook rubriek 4.5).

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

CellCept 1 g/5 ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik bevat aspartaam. Daarom moet voorzichtigheid betracht worden als CellCept 1 g/5 ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik wordt toegediend aan patiënten met fenylketonurie (zie rubriek 6.1).

De baten/risico-verhouding van mycofenolaatmofetil in combinatie met sirolimus is niet vastgesteld (zie ook rubriek 4.5).

Dit geneesmiddel bevat sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Controle van de therapeutische concentraties

Controle van de therapeutische concentraties van MPA kan wenselijk zijn als er naar een andere combinatietherapie wordt overgestapt (bijv. van ciclosporine naar tacrolimus of vice versa) of om adequate immuunsuppressie te waarborgen bij patiënten met een hoog immunologisch risico (bijv. risico van afstoting, behandeling met antibiotica, het toevoegen of staken van geneesmiddelen die een interactie aangaan).

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 mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil te onderbreken of te staken.

- Maagdarmstelselaandoeningen, waaronder diarree en braken.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een ernstige, actieve ziekte van het spijsverteringsstelsel.

Ouderen
Oudere patiënten kunnen een verhoogd risico hebben op bijwerkingen zoals bepaalde infecties (waaronder weefselinvasieve cytomegalovirusinfectie) en mogelijk gastro-intestinale bloedingen en pulmonair oedeem, vergeleken met jongere personen (zie rubriek 4.8).

Teratogene effecten

Bij mensen heeft mycofenolaat krachtige teratogene effecten. Spontane abortus (incidentie 45% tot 49%) en congenitale misvormingen (geschatte incidentie 23% tot 27%) zijn gemeld na blootstelling aan mycofenolaatmofetil tijdens de zwangerschap. Daarom is behandeling gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandelingen zijn om transplantaatafstoting te voorkomen. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden moeten worden gewezen op de risico's en moeten de in rubriek 4.6 beschreven aanbevelingen (waaronder anticonceptiemethoden, zwangerschapstesten) volgen zowel vóór, tijdens als na de behandeling met mycofenolaatmofetil. Artsen moeten ervoor zorgen dat vrouwen die mycofenolaatmofetil gebruiken zowel het risico op schadelijke effecten voor de baby begrijpen, alsook de noodzaak van effectieve anticonceptie en de noodzaak om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts bij een mogelijke zwangerschap.

Anticonceptie (zie rubriek 4.6)

Vanwege solide klinisch bewijs van een hoog risico op abortus en congenitale misvormingen bij gebruik van mycofenolaatmofetil 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) vóór, tijdens en gedurende 6 weken na beëindiging van de behandeling met mycofenolaatmofetil, 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.

Risicominimalisatiematerialen

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 risicominimalisatiematerialen verstrekken aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. De risicominimalisatiematerialen zullen de waarschuwingen in het kader van de teratogeniteit van mycofenolaat benadrukken, advies geven over anticonceptie voor het starten van de behandeling en informatie geven over de noodzaak om zwangerschapstesten uit te voeren. De arts moet de complete patiënteninformatie over zowel het risico van teratogeniteit als de zwangerschapspreventiemaatregelen overhandigen aan vrouwen die zwanger kunnen worden en, indien nodig, aan mannelijke patiënten.

Aanvullende voorzorgsmaatregelen

Patiënten mogen geen bloed doneren tijdens de behandeling of tot ten minste 6 weken na het stoppen met mycofenolaatmofetil. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende 90 dagen na het stoppen met mycofenolaatmofetil.

Methylparahydroxybenzoaat

Dit middel bevat methylparahydroxybenzoaat (E 218) en kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aciclovir

Bij co-medicatie van mycofenolaatmofetil en aciclovir zijn hogere aciclovirplasmaconcentraties waargenomen, dan werden gezien bij aciclovir afzonderlijk. De veranderingen in de farmacokinetiek van MPAG (het fenolglucuronide van MPA) waren minimaal (MPAG is toegenomen met 8%) en worden niet als klinisch relevant beschouwd. Omdat zowel de MPAG-plasmaconcentratie als de aciclovirconcentratie verhoogd is bij een verminderde nierfunctie bestaat de mogelijkheid dat mycofenolaatmofetil en aciclovir of de prodrugs ervan, bijv. 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 mycofenolaatmofetil. Wanneer het percentage transplantaatafstotingen of transplantaatverliezen werd vergeleken tussen mycofenolaatmofetil-patiënten die PPI’s gebruikten ten opzichte van mycofenolaatmofetil-patiënten die geen PPI’s gebruikten, werden 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 mycofenolaatmofetil tegelijk wordt toegediend met magnesium- en aluminiumhydroxides dan wanneer mycofenolaatmofetil tegelijk wordt toegediend met PPI’s.

Geneesmiddelen die de enterohepatische kringloop beïnvloeden (bijv. colestyramine, ciclosporine A, antibiotica)

Voorzichtigheid moet betracht worden bij geneesmiddelen die invloed hebben op de enterohepatische kringloop, vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van mycofenolaatmofetil.

Colestyramine
Na toediening van een enkelvoudige dosis mycofenolaatmofetil van 1,5 g aan normale gezonde vrijwilligers, die waren voorbehandeld met driemaal daags 4 g colestyramine gedurende 4 dagen, trad er een 40% reductie van de AUC van MPA op (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2). Er moet voorzichtigheid betracht worden tijdens gelijktijdige toediening vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van mycofenolaatmofetil.

Ciclosporine A
De farmacokinetiek van ciclosporine A (CsA) wordt niet beïnvloed door mycofenolaatmofetil. Als de gelijktijdige behandeling met CsA wordt beëindigd, moet daarentegen rekening worden gehouden met een toename in MPA AUC van 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 mycofenolaatmofetil en CsA in vergelijking met patiënten die sirolimus of belatacept en vergelijkbare doses mycofenolaatmofetil 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:

Ciprofloxacine of amoxicilline met clavulaanzuur
In de dagen onmiddellijk na de start van orale ciprofloxacine 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 blootstelling aan MPA. Daarom is bij afwezigheid van klinisch bewijs van transplantaatdysfunctie een aanpassing van de dosering van mycofenolaatmofetil normaal gesproken niet noodzakelijk. Nauwlettende klinische controle moet echter plaats vinden tijdens en vlak na de antibioticumbehandeling.

Norfloxacine en metronidazol
Bij gezonde vrijwilligers werd geen significante interactie gezien wanneer mycofenolaatmofetil gelijktijdig werd gebruikt met norfloxacine dan wel metronidazol. Echter, de combinatie van norfloxacine en metronidazol verlaagde de blootstelling aan MPA met ongeveer 30% na een enkelvoudige dosis mycofenolaatmofetil.

Trimethoprim/sulfamethoxazol
Er is geen invloed 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 mycofenolaatmofetil toegediend worden.

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

Telmisartan
Gelijktijdige toediening van telmisartan en mycofenolaatmofetil resulteerde in een verlaging van ongeveer 30% in de concentratie MPA. Telmisartan verandert de eliminatie van MPA door de expressie van PPAR gamma (peroxisoomproliferatorgeactiveerde receptor gamma) te verhogen, wat vervolgens resulteert in een verhoogde uridinedifosfaatglucuronyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9)-expressie en -activiteit. Wanneer het percentage transplantaatafstotingen, het percentage transplantaatverliezen of de bijwerkingenprofielen werden vergeleken tussen patiënten die mycofenolaatmofetil gelijktijdig met of zonder telmisartan gebruiken, werden er geen klinische consequenties gezien van deze farmacokinetische geneesmiddelinteractie.

Ganciclovir
Op grond van de resultaten uit een onderzoek met een enkelvoudige toediening van de aanbevolen doses van oraal mycofenolaatmofetil en intraveneus ganciclovir en van de bekende effecten van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van mycofenolaatmofetil (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 mycofenolaatmofetil is niet vereist. Bij patiënten met nierinsufficiëntie, aan wie mycofenolaatmofetil en ganciclovir of de prodrugs ervan, bijv. valganciclovir, samen worden toegediend, moeten de aanbevelingen voor de dosering van ganciclovir in acht worden genomen en de patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd.

Orale anticonceptiva
De farmacodynamiek en de farmacokinetiek van orale anticonceptiva werden niet beïnvloed, op klinisch relevant niveau, door gelijktijdige toediening van mycofenolaatmofetil (zie ook rubriek 5.2).

Rifampicine
Bij patiënten die geen ciclosporine gebruiken, resulteerde gelijktijdige behandeling met mycofenolaatmofetil en rifampicine in een afgenomen blootstelling aan MPA (AUC_{0-12h}) van 18% tot 70%. Het wordt daarom aanbevolen om de MPA-spiegels te controleren en de mycofenolaatmofetil dosering aan te passen om klinische werkzaamheid te behouden wanneer rifampicine gelijktijdig wordt gebruikt.

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

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

Levend vaccin
Levend vaccin mag niet aan patiënten met een verminderde immuunrespons worden toegediend. De antilichaamreactie op andere vaccins kan afnemen (zie ook rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Potentiële interacties

Bij gelijktijdige toediening van probenecide en mycofenolaatmofetil bij apen is de AUC van MPAG 3-voudig 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 worden vermeden tijdens gebruik van mycofenolaatmofetil. 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, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is. Gelijktijdig gebruik van twee verschillende vormen van anticonceptie heeft de voorkeur.

Zwangerschap

Mycofenolaatmofetil is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is om transplantaatafstoting te

voorkomen. De behandeling mag niet gestart worden zonder een negatieve uitslag van een zwangerschapstest om onopzettelijk gebruik tijdens de zwangerschap uit te sluiten (zie rubriek 4.3).

Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden moeten worden gewezen op het toegenomen risico van zwangerschapsafbreking en congenitale misvormingen bij het begin van de behandeling en moeten voorlichting krijgen over zwangerschapspreventie en -planning.

Vóór het starten van de behandeling 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 een embryo aan mycofenolaat uit te sluiten. Aanbevolen wordt om een 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.

Bij mensen heeft mycofenolaat krachtige teratogene effecten, met een verhoogd risico op spontane abortus en congenitale misvormingen bij blootstelling tijdens de zwangerschap:
- Spontane abortus is gemeld bij 45-49% van de zwangere vrouwen die blootgesteld werden aan mycofenolaatmofetil, vergeleken met een gemelde incidentie van 12-33% bij patiënten die een orgaantransplantatie hadden ondergaan en die behandeld werden met immunosuppressiva anders dan mycofenolaatmofetil.
- Meldingen in de literatuur laten zien dat misvormingen voorkwamen bij 23 tot 27% van de levendgeborenen na blootstelling van vrouwen aan mycofenolaatmofetil tijdens de zwangerschap (vergeleken met 2 tot 3% bij levendgeborenen in de algemene populatie en circa 4 tot 5% bij de levendgeborenen van patiënten die een orgaantransplantatie hadden ondergaan en die behandeld werden met immunosuppressiva anders dan mycofenolaatmofetil).

Na het in de handel brengen zijn congenitale misvormingen, inclusief meerdere misvormingen, waargenomen bij kinderen van patiënten die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn aan mycofenolaat in combinatie met andere immunosuppressiva. De volgende misvormingen zijn het meest gemeld:
- Afwijkingen van het oor (bijv. afwijkend gevormd of niet aanwezig uitwendig oor), atresie van de uitwendige gehoorgang (middenoor);
- Aangezichtsmisvormingen zoals hazenlip, gespleten verhemelte, micrognathia en hypertelorisme van de oogkassen;
- Afwijkingen van het oog (bijv. coloboma);
- Congenitale hartaandoeningen zoals atrium- en ventrikel-septumdefecten;
- Misvormingen van de vingers (bijv. polydactylie, syndactylie);
- Tracheo-oesofageale misvormingen (bijv. slokdarmatresie);
- Misvormingen van het zenuwstelsel zoals spina bifida;
- Nierafwijkingen.

Tevens zijn er incidenteel meldingen gedaan van de volgende misvormingen:
- Microftalmie;
- Congenitale choroïdplexuscyste;
- Agenesie van het septum pellucidum;
- Agenesie van de reukzenuw.

Uit experimenteel onderzoek bij dieren 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 behandeling gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

Mannen

De beperkte beschikbare klinische gegevens laten geen verhoogd risico op misvormingen of miskramen zien na paternale blootstelling aan mycofenolaatmofetil.

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 anticonceptie gebruiken tijdens behandeling van de mannelijke patiënt en gedurende ten minste 90 dagen na beëindiging van de behandeling met mycofenolaatmofetil. Vruchtbare mannelijke patiënten moeten op de hoogte gebracht worden van de potentiele risico's van het verwekken van een kind en moeten deze bespreken met een ervaren beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Vruchtbaarheid

Mycofenolaatmofetil 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 was geen duidelijk effect 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

Mycofenolaatmofetil heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.
Behandeling 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 mycofenolaatmofetil 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 2. De corresponderende frequentiecategorieën voor elke bijwerking zijn gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 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-, lever- en hart-transplantatiepatiënten apart weergegeven.

Tabel 2 Bijwerkingen in onderzoeken naar de behandeling met mycofenolaatmofetil bij volwassenen en jongeren tot 18 jaar, of door geneesmiddelenbewaking sinds het in de handel brengen

Bijwerkingen	**Niertransplantatie**	**Levertransplantatie**	**Harttransplantatie**
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
Lymfoproliveratieve aandoeningen	Soms	Soms	Soms
Neoplasma	Vaak	Vaak	Vaak
Huidkanker	Vaak	Soms	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Anemie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Pure Red Cell Aplasia (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
Anafylactische reacties	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
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
De novo 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 mycofenolaatmofetil, 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 neemt 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 mycofenolaatmofetil 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-virus-geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) zijn gemeld bij patiënten die met immunosuppressiva, waaronder mycofenolaatmofetil, behandeld werden.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Cytopenieën, 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 mycofenolaatmofetil krijgen regelmatig te controleren (zie rubriek 4.4). Aplastische anemie en beenmergfalen zijn gemeld bij patiënten die met mycofenolaatmofetil behandeld werden, waarvan sommige een fatale afloop hadden.

Gevallen van *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA) zijn gemeld bij patiënten die met mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil-gerelateerde diarree lieten op zichzelf staande gevallen van villusatrofie zien (zie rubriek 4.4)

Overgevoeligheid
Overgevoeligheidsreacties, waaronder angioneurotisch oedeem en anafylactische reactie, zijn gemeld.

Zwangerschap, puerperium en perinatale periode
Gevallen van spontane abortus zijn gemeld bij patiënten die blootgesteld werden aan mycofenolaatmofetil, voornamelijk tijdens het eerste trimester; zie rubriek 4.6.

Congenitale misvormingen
Na het in de handel brengen zijn congenitale misvormingen waargenomen bij kinderen van patiënten die blootgesteld werden aan mycofenolaat in combinatie met andere immunosuppressiva; zie rubriek 4.6.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Er zijn geïsoleerde meldingen van interstitiële longziekte en longfibrose bij patiënten die met mycofenolaatmofetil werden behandeld in combinatie met andere immunosuppressiva, in sommige gevallen met fatale afloop. Er zijn ook meldingen geweest van bronchiëctasie bij kinderen en volwassenen.

Immuunsysteemaandoeningen
Hypogammaglobulinemie is gemeld bij patiënten die mycofenolaatmofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Oedeem, waaronder perifeer, gezichts- en scrotumoedeem, werden zeer vaak gemeld gedurende de registratrieonderzoeken. 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 mycofenolaatmofetil 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

Pediatrische patiënten
De soort 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 23 mg/kg mycofenolaatmofetil 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 allogeen orgaantransplantaat ontvingen.

Vergelijkbare waarnemingen werden gedaan in een ander klinisch onderzoek, waaraan 100 pediatrische niertransplantatiepatiënten hebben deelgenomen in de leeftijd van 1 tot 18 jaar. De soort en frequentie van de bijwerkingen bij patiënten die 600 mg/m^2 tot 1 g/m^2 mycofenolaatmofetil tweemaal daags oraal kregen, waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden waargenomen bij volwassen patiënten die 1 g mycofenolaatmofetil tweemaal daags kregen. Een samenvatting van de bijwerkingen die vaker zijn opgetreden wordt weergegeven in tabel 3 hieronder:

Tabel 3 Samenvatting van de bijwerkingen die vaker zijn waargenomen in een klinisch onderzoek waarin mycofenolaatmofetil bij

100 pediatrische niertransplantatiepatiënten werd onderzocht (leeftijd/oppervlakte-gebaseerde dosering [600 mg/m² tot 1 g/m² tweemaal daags])

Bijwerkingen **MedDRA-systeem/orgaanklasse**	**<6 jaar (n=33)**	**6-11 jaar (n=34)**	**12-18 jaar (n=33)**
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%)
Maagdarmstelselaandoeningen			
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 pediatrische 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 pediatrische lever- en harttransplantatiepatiënten laat zien dat de soort en frequentie van de gerapporteerde bijwerkingen overeenkomen met die zijn waargenomen bij pediatrische 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 pediatrische lever-/niertransplantatiepatiënten.
- Maagdarmstelselaandoeningen, 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 een tijdelijke dosisverlaging of onderbreking als klinisch noodzakelijk worden beschouwd.

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 mycofenolaatmofetil krijgen toegediend als onderdeel van een immunosuppressieve combinatietherapie, een verhoogd risico lopen van bepaalde infecties (inclusief weefselinvasieve cytomegalovirusinfectie) en mogelijke gastro-intestinale 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 (zie hieronder voor details).

België
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 mycofenolaatmofetil is gemeld in klinische studies en tijdens post-marketing gebruik. In de overgrote meerderheid van deze incidenten werden ofwel 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 fataal geval.

Het is te verwachten dan een overdosis van mycofenolaatmofetil kan leiden tot overmatige suppressie van het immuunsysteem met toegenomen gevoeligheid voor infecties en beenmergsuppressie (zie rubriek 4.4). Indien neutropenie ontstaat, moet de behandeling met mycofenolaatmofetil onderbroken worden of moet de dosering verlaagd 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: immunosuppressieve middelen, ATC-code: L04AA06

Werkingsmechanisme

Mycofenolaatmofetil is de 2-morfolino-ethylester van MPA. MPA is een selectieve, niet-competitieve en reversibele remmer van IMPDH 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 celtypes gebruik kunnen maken van de “salvage”-routes, heeft MPA groter cytostatisch effect 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 is mycofenolaatmofetil onderhevig aan een 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 mycofenolaatmofetil gecorreleerd aan de MPA-concentratie. De gemiddelde biologische beschikbaarheid van oraal mycofenolaatmofetil, gebaseerd op de AUC van MPA is 94% in verhouding tot intraveneus mycofenolaatmofetil. Voedsel had geen effect op de mate van absorptie (AUC van MPA) van mycofenolaatmofetil 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. Mycofenolaatmofetil 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 reductie in de AUC van MPA van ongeveer 40%, wat aangeeft dat er een significante mate van enterohepatische kringloop bestaat. Bij klinisch relevante concentraties is MPA voor 97% gebonden 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 voornamelijk gemetaboliseerd door glucuronyltransferase (isovorm UGT1A9) tot het inactieve fenolglucuronide van MPA (MPAG). *In vivo* wordt MPAG terug omgezet naar vrij MPA via enterohepatische recirculatie. Er wordt ook een minder belangrijk acylglucuronide (AcMPAG) gevormd. AcMPAG is farmacologisch actief en is mogelijk verantwoordelijk voor sommige van de bijwerkingen van mycofenolaatmofetil (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 mycofenolaatmofetil werd de toegediende volledig 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. Bij hoge MPAG-plasmaconcentraties (> 100 µg/ml) worden echter kleine hoeveelheden MPAG verwijderd. Door de enterohepatische kringloop van het middel te beïnvloeden, verminderen galzuursequestranten zoals colestyramine de AUC van MPA (zie rubriek 4.9).

De eliminatie van MPA is afhankelijk van verschillende transporters. Organische aniontransporterende polypeptides (OATP's) en *"multidrug resistance-associated protein 2"*(MRP2) spelen een rol in de eliminatie van MPA; isovormen van OATP, MRP2 en *"breast cancer resistance protein"* (BCRP) zijn transporters die in verband worden gebracht met de uitscheiding van de glucuronides in de gal. *"Multidrug resistance protein 1"*(MDR1) kan MPA ook transporteren, maar de bijdrage hiervan lijkt zich te beperken tot het absorptieproces. In de nier gaan MPA en de metabolieten ervan mogelijk een interactie aan met renale organische aniontransporters.

De enterohepatische kringloop maakt het moeilijk de dispositieparameters van MPA nauwkeurig te bepalen; 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 waardoor verminderde blootstelling aan mycofenolaat wordt gezien wanneer mycofenolaatmofetil samen met ciclosporine wordt toegediend (zie rubriek 4.5) en waardoor plasmaconcentraties de neiging hebben toe te nemen in de loop van de tijd vergeleken met wat direct na transplantatie wordt gezien.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie
Bij een onderzoek van enkelvoudige doses (6 proefpersonen per groep) waren de gemiddelde plasma MPA AUC, waargenomen bij patiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid < 25 ml/min/1,73 m^2), 28 - 75% hoger dan de gemiddelden bij normale, gezonde personen of bij personen met een geringere verminderde nierfunctie. De gemiddelde enkelvoudige dosis-AUC van MPAG was 3 - 6 keer hoger bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie dan bij personen met een licht verminderde nierfunctie of bij normale gezonde personen, hetgeen overeenkomt met het bekende excretiepatroon van MPAG door de nieren. Meervoudige dosering van mycofenolaatmofetil bij patiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie is niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar over hart- of levertransplantatiepatiënten met een ernstig chronisch verminderde nierfunctie.

Vertraagde niertransplantaatfunctie
Bij post-transplantatiepatiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie was de gemiddelde MPA-AUC_{0-12h} vergelijkbaar met die bij post-transplantatiepatiënten zonder een vertraagde transplantaatfunctie. De gemiddelde MPAG-AUC_{0-12h} 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 mycofenolaatmofetil lijkt niet noodzakelijk te zijn.

Verminderde leverfunctie
Bij vrijwilligers met alcoholcirrose werd de hepatische glucuronidering van MPA relatief weinig beïnvloed door de parenchymale leverziekte. Effecten van een leveraandoening op deze processen hangen waarschijnlijk af van de onderhavige ziekte. Leverziekte met voornamelijk biliaire schade, zoals primaire biliaire cirrose, zou een ander effect kunnen vertonen.

Pediatrische patiënten
Bij 33 pediatrische patiënten die een allogeen niertransplantaat ontvingen bleek dat de dosis waarvan werd voorspeld dat deze een MPA AUC_{0-12u} zou opleveren die het dichtst bij de beoogde blootstelling van 27,2 u□ mg/l lag, 600 mg/m^2 was en dat doses die werden berekend op basis van het geschatte BSA de interindividuele variabiliteit (variatiecoëfficiënt (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/m², tot maximaal 1 g/m^2, mycofenolaatmofetil 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 mycofenolaatmofetil tweemaal daags in de vroege en late post-transplantatieperiode werd toegediend zoals aangegeven in tabel 4 hieronder. De AUC-waarden van MPA waren over beide pediatrische groepen gelijk in de vroege en late post-transplantatieperiode.

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

Een vergelijking van de dosis-genormaliseerde (tot 600 mg/m^2) 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 en later na post-transplantatie, 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 dosis mycofenolaatmofetil toegediend krijgen, is voor nier- en harttransplantatiepatiënten de blootstelling aan MPA vergelijkbaar. In lijn met de vastgestelde vergelijkbaarheid in blootstelling aan MPA bij pediatrische 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 pediatrische harttransplantatiepatiënten en bij volwassen harttransplantatiepatiënten vergelijkbaar zal zijn.

Tabel 4 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]		0,004	-
< 2 j[C]	*(4)*	*25,6 ±4,25*	*55,8 ±11,6*
>18 j	(70)		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=mycofenolzuur; SD=standaarddeviatie; n=aantal patiënten; j=jaar.

[A] In de pediatrische leeftijdsgroepen worden C_{max} en $AUC_{0-12\ u}$ aangepast tot een dosis van 600 mg/m^2 (95% betrouwbaarheidsintervallen (BI's) alleen voor dag 7 van de $AUC_{0-12\ u)}$; in de volwassen groep wordt de $AUC_{0-12\ u}$ 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 mycofenolaatmofetil en de metabolieten ervan waargenomen.

Patiënten die orale anticonceptiva gebruiken
In een studie, uitgevoerd bij 18 vrouwen (die geen transplantatie hadden ondergaan en geen andere immunosuppressiva gebruikten), werd mycofenolaatmofetil (1 g tweemaal daags) gedurende 3 opeenvolgende cycli gelijktijdig toegediend met orale combinatie-anticonceptiva die ethinylestradiol (0,02 mg tot 0,04 mg) en levonorgestrel (0,05 mg tot 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) of gestodeen (0,05 mg tot 0,10 mg) bevatten; er werd geen klinisch relevante invloed van mycofenolaatmofetil 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, op klinisch relevant niveau, door gelijktijdige toediening van mycofenolaatmofetil (zie ook rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeksmodellen was mycofenolaatmofetil 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* de muis lymfoomtest en *in vivo* de muis beenmerg micronucleustest) toonden aan dat mycofenolaatmofetil mogelijk chromosomale afwijkingen kan veroorzaken. Deze effecten kunnen gerelateerd zijn aan de farmacodynamische werkingswijze, d.w.z. remming van nucleotidesynthese in gevoelige cellen. Andere *in vitro* testen ter bepaling van genmutatie lieten geen genotoxische activiteit zien.

In onderzoeken naar teratologie bij ratten en konijnen trad foetale resorptie en misvorming op bij ratten bij 6 mg/kg/dag (inclusief anoftalmie, 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 mycofenolaatmofetil 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 blootstellingniveaus gelijk aan of lager dan de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosis. Gastro-intestinale en renale verschijnselen samengaand met dehydratie werden eveneens waargenomen bij de aap bij de hoogste dosis (systemische blootstellingniveaus gelijk aan of groter dan klinische blootstelling). Het niet-klinische toxiciteitsprofiel van mycofenolaatmofetil 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).

Milieurisicobeoordeling (Environmental Risk Assessment, ERA)

Uit onderzoeken voor de milieurisicobeoordeling is gebleken dat de werkzame stof mycofenolzuur (MPA) een risico voor grondwater kan vormen via oeverfiltratie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

CellCept 1 g/5 ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik

sorbitol
colloïdaal siliciumdioxide
natriumcitraat
sojaboonlecithine
gemengd fruitsmaakstof
xanthaangom
aspartaam* (E951)
methyl-p-hydroxybenzoaat (E218)
watervrij citroenzuur.

* bevat fenylalanine equivalent aan 2,78 mg per 5 ml suspensie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

De poeder voor suspensie voor oraal gebruik is gedurende 2 jaar houdbaar.
De houdbaarheid van de gereconstitueerde suspensie is 2 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Poeder voor suspensie voor oraal gebruik en gereconstitueerde suspensie: bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke fles bevat 35 g mycofenolaatmofetil in 110 g poeder voor suspensie voor oraal gebruik. Na reconstitutie is het volume van de suspensie 175 ml wat een bruikbaar volume van 160 - 165 ml oplevert. 5 ml van de gereconstitueerde suspensie bevat 1 g mycofenolaatmofetil.
Een flessentussenstuk en 2 dispensers voor orale toediening worden eveneens geleverd.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het wordt aanbevolen dat CellCept 1 g/5 ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik door de apotheker wordt gereconstitueerd voordat het wordt afgeleverd aan de patiënt. Het dragen van wegwerphandschoenen wordt aanbevolen tijdens reconstitutie en bij het afnemen van de buitenkant van de fles/dop en de tafel na reconstitutie.

Bereiding van de suspensie

1. Tik meerdere keren op de gesloten fles om de poeder los te maken.
2. Meet 94 ml gezuiverd water af in een cilinderglas met maatverdeling.
3. Voeg ongeveer de helft van de totale hoeveelheid gezuiverd water toe aan de fles en schud de gesloten fles goed gedurende ongeveer 1 minuut.
4. Voeg de rest van het water toe en schud de gesloten fles goed gedurende ongeveer 1 minuut.
5. Verwijder de kindveilige sluiting en druk het flessentussenstuk in de hals van de fles.
6. Bevestig de kindveilige sluiting stevig op de fles. Dit zorgt ervoor dat het flessentussenstuk op de juiste wijze in de fles zit en dat deze kindveilig is.
7. Schrijf de uiterste houdbaarheidsdatum van de gereconstitueerde suspensie op het etiket van de fles. (De gereconstitueerde suspensie is twee maanden houdbaar.)

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3). Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/005/006 (1 fles met 110 g)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 februari 1996
Datum van laatste verlenging: 13 maart 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

26 maart 2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.