Risicominimalisatie materiaal voor voorschrijvers betreffende mycofenolaat-bevattende geneesmiddelen

Dit risicominimalisatie materiaal voor mycofenolaat-bevattende geneesmiddelen is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Het materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van deze geneesmiddelen te beperken of te voorkomen.

Gebruik dit materiaal tijdens uw discussie met de patiënt en bij het beantwoorden van eventuele vragen of zorgen van de patiënt.
Er is ook *risicominimalisatie materiaal voor patiënten* dat door de behandelend arts moet worden overhandigd aan alle patiënten die met een mycofenolaat-bevattend geneesmiddel worden behandeld (zowel nieuwe als bestaande patiënten).

Voorkom zwangerschappen tijdens de behandeling met mycofenolaat-bevattende geneesmiddelen. Mycofenolaat is sterk teratogeen en verhoogt het risico op spontane abortus en congenitale misvormingen bij blootstelling tijdens de zwangerschap.

- Breng patiënten op de hoogte van de risico's geassocieerd met het gebruik van mycofenolaat en van alle risicobeperkende maatregelen
- Sluit een zwangerschap uit voor de start van de behandeling met mycofenolaat bij een vrouw
- Informeer zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten voor de start of voortzetting van de behandeling met mycofenolaat over het risico op schadelijke effecten voor de baby, de noodzaak van effectieve anticonceptie en de noodzaak om onmiddellijk contact met u op te nemen bij een mogelijke zwangerschap

Voor een digitale versie (pdf) van dit materiaal en het *risicominimalisatie materiaal voor patiënten*, zie www.mycofenolaat-rmm.nl.

Risico's van mycofenolaat bij blootstelling tijdens de zwangerschap

Preklinisch bewijs

Mycofenolaat is sterk teratogeen en is geassocieerd met een verhoogde incidentie van spontane abortus en congenitale misvormingen ten opzichte van andere immunosuppressiva. Er is geen specifiek werkingsmechanisme voor de teratogeniteit of mutageniteit geïdentificeerd. Preklinisch onderzoek bij ratten en konijnen toont echter foetale resorptie en misvormingen aan, zonder maternale toxiciteit. Twee genotoxiciteitstesten toonden aan dat mycofenolaat mogelijk chromosomale schade kan veroorzaken bij zeer cytotoxische doseringen.

Klinisch bewijs na blootstelling van vrouwen

Beoordeling van de cumulatieve gegevens liet zien dat 45% tot 49% van de zwangerschappen waarbij vrouwen waren blootgesteld aan mycofenolaat resulteerden in spontane abortus, vergeleken met een frequentie van 12% tot 33% die werd gerapporteerd bij patiënten die een orgaantransplantatie hadden ondergaan en behandeld werden met andere immunosuppressiva. De gemelde incidentie van misvormingen bij levendgeborenen van moeders die waren blootgesteld aan mycofenolaat tijdens de zwangerschap is 23% tot

27%, vergeleken met 4% tot 5% bij patiënten die een orgaantransplantatie hadden ondergaan en behandeld werden met andere immunosuppressiva en 2% tot 3% in de algemene populatie.

Misvormingen die geassocieerd zijn met mycofenolaat omvatten: afwijkingen van oor, oog en gezicht; congenitale hartaandoeningen, waaronder septumdefecten; polydactylie of syndactylie; tracheo-oesofageale misvormingen zoals oesofageale atresie; effecten op het zenuwstelsel zoals spina bifida; nierafwijkingen.

De volgende patiënten lopen risico op nadelige effecten op de zwangerschap na blootstelling aan mycofenolaat:
- Zwangere patiënten.
- Alle vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden (d.w.z. meisjes in de puberteit en alle vrouwen met een baarmoeder die nog niet in de menopauze zijn).

Klinisch bewijs na blootstelling van mannen

Beperkte klinische gegevens laten geen verhoogd risico op misvormingen of miskramen zien na paternale blootstelling aan mycofenolaat.
Mycofenolaat heeft sterke teratogene effecten. Het is niet bekend of mycofenolaat in het sperma terechtkomt. Berekeningen op basis van dieronderzoek laten zien dat de maximale hoeveelheid mycofenolaat 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.

Als voorzorgsmaatregel moeten mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners op de hoogte gebracht worden van dit mogelijke risico en aanbevolen worden betrouwbare anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 90 dagen na beëindiging van de behandeling met mycofenolaat.

Patiëntenvoorlichting

Voordat de behandeling met mycofenolaat wordt gestart of voortgezet, moeten zowel vrouwelijke als mannelijke patiënten worden geïnformeerd over het verhoogd risico op spontane abortus en congenitale misvormingen bij blootstelling aan mycofenolaat. U dient ervoor te zorgen dat vrouwen en mannen die mycofenolaat gebruiken zowel het risico op schadelijke effecten voor de baby, alsook de noodzaak van effectieve anticonceptie en de noodzaak om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts bij een mogelijke zwangerschap begrijpen. Het *risicominimalisatie materiaal voor patiënten* en de bijsluiter zullen als ondersteunende informatie dienen voor uw dialoog met de patiënt.

U moet vooral:
- Patiënten die risico lopen begeleiden en ervoor zorgen dat zij de risico's en de risicobeperkende maatregelen begrijpen.
- Het *risicominimalisatie materiaal voor patiënten* geven aan vrouwelijke en mannelijke patiënten die risico lopen, en ingaan op eventuele vragen of zorgen.
- Uitleg geven over het belang van het uitvoeren van zwangerschapstesten vóór en tijdens behandeling met mycofenolaat, en ook hoe en wanneer de testen uitgevoerd moeten

worden.
- Advies geven over het gebruik van effectieve anticonceptie vóór en gedurende de behandeling met mycofenolaat en gedurende 6 weken (vrouwelijke patiënten) of 90 dagen (mannelijke patiënten) nadat ze gestopt zijn met het gebruik van mycofenolaat.
- Patiënten die mycofenolaat gebruiken aangeven dat zij u vooraf moeten vertellen als zij van plan zijn om zwanger te worden of vader van een kind te worden, zodat u mogelijke alternatieve behandelingen met hen kan bespreken.
- Patiënten die mycofenolaat gebruiken vertellen dat zij geen bloed mogen doneren tijdens de behandeling en gedurende 6 weken na het stoppen met de behandeling. Mannelijke patiënten mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende 90 dagen na het stoppen met de behandeling.
- Patiënten vertellen dat dit geneesmiddel alleen voor eigen gebruik is. Zij mogen het niet aan anderen geven en moeten na het voltooien van de behandeling al het ongebruikte geneesmiddel naar de apotheek brengen.

Zwangerschapstesten

Mycofenolaat mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is om orgaanafstoting te voorkomen.

Vóór het starten van de behandeling met mycofenolaat moeten vrouwen die zwanger kunnen worden twee negatieve uitslagen hebben van serum- of urine zwangerschapstesten met een gevoeligheid van ten minste 25 mIE/ml om onopzettelijke blootstelling van het embryo aan mycofenolaat uit te sluiten. Aanbevolen wordt om de tweede test uit te voeren 8 tot 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.

Anticonceptiemaatregelen

<u>Vrouwen</u>
Mycofenolaat is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken. Vanwege het grote risico op spontane abortus en teratogeen potentieel van mycofenolaat moeten vrouwen die zwanger kunnen worden ten minste één betrouwbare vorm van anticonceptie gebruiken vóór, tijdens en gedurende 6 weken na beëindiging van de behandeling met mycofenolaat, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is.
Gelijktijdig gebruik van twee verschillende vormen van anticonceptie is effectiever en heeft daarom de voorkeur.

<u>Mannen</u>
Bij gebrek aan voldoende gegevens om een risico op schadelijke effecten voor de baby uit te sluiten worden de volgende voorzorgsmaatregelen aanbevolen: seksueel actieve mannelijke

patiënten of hun vrouwelijke partners moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens behandeling van de mannelijke patiënt en gedurende ten minste 90 dagen na beëindiging van de behandeling met mycofenolaat.

Hoe te handelen bij een mogelijke zwangerschap

Uw handelswijze na blootstelling aan mycofenolaat tijdens de zwangerschap moet gebaseerd zijn op het individuele baten/risicoprofiel van de patiënt en acties moeten per geval worden bepaald door een dialoog tussen de behandelend arts en de patiënt.

Aanvullende informatie betreffende mycofenolaat-bevattende geneesmiddelen is beschikbaar in de desbetreffende Samenvattingen van productkenmerken en bijsluiters op www.cbg-meb.nl.

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl).

Voor het opvragen van risicominimalisatie materiaal, het melden van bijwerkingen, blootstelling aan mycofenolaat tijdens de zwangerschap en/of voor medische informatie kunt u ook contact opnemen met de handelsvergunninghouder (zie de contactgegevens in rubriek 6 van de patiëntenbijsluiter).

Risicominimalisatie materiaal voor patiënten betreffende mycofenolaat-bevattende geneesmiddelen

Dit risicominimalisatie materiaal voor mycofenolaat-bevattende geneesmiddelen is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Het materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

- **Mycofenolaat veroorzaakt aangeboren afwijkingen en miskramen**
- Als u zwanger kunt worden, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat u start met de behandeling
- Mannen en vrouwen die worden behandeld met mycofenolaat moeten het anticonceptie-advies van hun arts opvolgen
- Als u de instructies die u gekregen heeft niet volledig begrijpt, vraag dan uw arts om ze opnieuw uit te leggen voordat u mycofenolaat gaat gebruiken
- NIET stoppen met het gebruik van mycofenolaat zonder dit te bespreken met uw arts
- Dit geneesmiddel is alleen voor u bestemd – geef het niet aan anderen, omdat het schadelijk zou kunnen zijn voor hen

Toelichting

Deze brochure beschrijft de risico's van mycofenolaat voor het ongeboren kind en hoe u deze risico's kunt beperken. Als u met een mycofenolaat-bevattend geneesmiddel behandeld gaat worden en zwanger kunt worden, zal uw arts de risico's van mycofenolaat voor het ongeboren kind met u bespreken. Uw arts zal het hebben over anticonceptie en het plannen van een zwangerschap en zal antwoord geven op alle vragen die u mogelijk heeft over dit onderwerp. Deze brochure zal u helpen om de informatie die u met uw arts heeft besproken te onthouden en daarom moet u deze bewaren zodat u hem opnieuw kunt lezen. Daarnaast is het belangrijk dat u de volledige informatie over mycofenolaat leest in de bijsluiter die u kunt vinden in de geneesmiddelverpakking.

Wat zijn de risico's?

Mycofenolaat verhoogt het risico op miskramen en aangeboren afwijkingen. Hoe dit precies veroorzaakt wordt is niet duidelijk, maar het risico is groter voor patiënten die zwanger zijn en die mycofenolaat gebruiken dan voor transplantatiepatiënten die andere immunosuppressiva gebruiken en het risico is veel groter dan dat voor de algemene bevolking.

De aangeboren afwijkingen die kunnen voorkomen zijn onder andere afwijkingen van het oor, oog en gezicht, aangeboren hartaandoeningen en afwijkingen van de vingers, nieren en slokdarm. Aangeboren afwijkingen van het zenuwstelsel zoals een open rug (spina bifida) zijn ook voorgekomen.

Mycofenolaat mag daarom niet gebruikt worden door vrouwen die zwanger zijn of die zwanger zouden kunnen worden, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is om afstoting van een getransplanteerd orgaan te voorkomen. Vraag uw arts om verder advies en aanvullende informatie.

Wie lopen er risico?

De volgende patiënten lopen risico op nadelige effecten op de zwangerschap na blootstelling aan mycofenolaat:

- Zwangere patiënten.
- Alle vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden (d.w.z. meisjes in de puberteit en alle vrouwen met een baarmoeder die nog niet in de overgang zijn).

Voordat u start of doorgaat met de behandeling met mycofenolaat zal uw arts u vertellen over het verhoogde risico op miskramen en aangeboren afwijkingen dat kan optreden en hoe u dit kunt voorkomen. Dit zal u helpen om de risico's voor de baby te begrijpen. Uw arts zal ook uw eventuele vragen beantwoorden.

Hoe kunt u de risico's voorkomen

Hieronder in de brochure wordt specifieke informatie voor vrouwen en mannen apart vermeld. Twijfelt u over de informatie in deze brochure? Neem dan contact op met uw arts.

Belangrijke informatie voor vrouwen

Omdat mycofenolaat het risico op miskramen en aangeboren afwijkingen verhoogt, moet u:

- Zeker zijn dat u niet zwanger bent voordat u start met de behandeling met mycofenolaat.
- Effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met mycofenolaat en gedurende 6 weken nadat u gestopt bent met de behandeling.
- Onmiddellijk contact opnemen met uw arts als u denkt dat u zwanger bent.
- Uw arts vertellen als u van plan bent om zwanger te worden.

Alle vrouwen die zwanger kunnen worden zullen voor de start van de behandeling twee zwangerschapstesten moeten doen om er zeker van te zijn dat zij niet zwanger zijn. Uw arts zal uitleggen wat voor soort zwangerschapstest gedaan moet worden en wanneer deze uitgevoerd moet worden, vóór en tijdens de behandeling met mycofenolaat. Uw arts zal aanbevelen om twee testen op basis van bloed of urine uit te voeren. De tweede test moet 8 - 10 dagen na de eerste test gedaan worden, direct voordat de behandeling met mycofenolaat wordt gestart. Als het niet mogelijk is om twee testen uit te voeren voordat de behandeling begint (omdat het orgaan snel beschikbaar komt), moet één zwangerschapstest gedaan worden direct voor de start van de behandeling, met een tweede test 8 - 10 dagen later. Uw arts kan ook voorstellen om de testen te herhalen op bepaalde tijdstippen (bijvoorbeeld als effectieve anticonceptie niet consequent is gebruikt). Uw arts zal de resultaten van alle zwangerschapstesten met u bespreken.

Om ervoor te zorgen dat u niet zwanger wordt moet u een betrouwbare vorm van anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende

6 weken na de laatste dosis. U moet één effectieve anticonceptiemethode gebruiken, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is.

Twee vormen van anticonceptie die elkaar aanvullen heeft de voorkeur, omdat dit het risico op een zwangerschap verkleint. Uw arts zal verschillende anticonceptiemethoden met u bespreken en zal u helpen om te beslissen welke methode voor u het meest geschikt is.

Als u denkt dat u mogelijk zwanger bent geworden tijdens uw behandeling met mycofenolaat, of binnen 6 weken nadat u gestopt bent met de behandeling, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Het is erg belangrijk dat u NIET stopt met het gebruik van mycofenolaat zonder dit te bespreken met een arts. Als u een transplantatiepatiënt bent, kan uw transplantaat afgestoten worden als u stopt met het gebruik van mycofenolaat. Uw arts zal u helpen om erachter te komen of u zwanger bent en zal adviseren wat u moet doen.

Belangrijke informatie voor mannen

De beperkte gegevens uit de klinische praktijk geven niet aan dat er een verhoogd risico is op aangeboren afwijkingen en miskramen bij het gebruik van mycofenolaat, maar het risico kan niet volledig worden uitgesloten. Daarom wordt als voorzorgsmaatregel aangeraden dat u of uw vrouwelijke partner betrouwbare anticonceptie gebruikt tijdens de behandeling en gedurende 90 dagen na de laatste dosis mycofenolaat.

Als u van plan bent om een kind te krijgen, moet u de risico's bespreken met uw arts.

Als u denkt dat uw partner mogelijk zwanger is geworden tijdens uw behandeling met mycofenolaat of binnen 90 dagen nadat u met mycofenolaat bent gestopt, neem dan contact op met uw arts. Uw arts zal u helpen om erachter te komen of uw partner zwanger is en zal adviseren wat jullie moeten doen.

U mag geen sperma doneren tijdens de behandeling met mycofenolaat en gedurende 90 dagen na het stoppen van de behandeling.

Belangrijke informatie voor alle patiënten

Dit geneesmiddel is alleen aan u voorgeschreven. Geef het niet door aan anderen want het kan schadelijk voor hen zijn, ook al hebben zij dezelfde klachten als u. Breng aan het einde van uw behandeling al het ongebruikte geneesmiddel terug naar de apotheek.

U mag geen bloed doneren tijdens de behandeling met mycofenolaat en gedurende 6 weken na het stoppen van de behandeling.

Als u urgente vragen heeft over de zwangerschapsrisico's van mycofenolaat, neem dan direct contact op met uw arts.

Aanvullende informatie betreffende uw geneesmiddel is beschikbaar in de bijsluiter die u kunt vinden in de geneesmiddelverpakking of op www.cbg-meb.nl.

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruikmaken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl).

Voor het melden van bijwerkingen en/of voor medische informatie kunt u ook contact opnemen met de handelsvergunninghouder zoals vermeld in rubriek 6 van de bijsluiter van uw geneesmiddel.

Versie 2.0 – PSUSA/00010550/201705 (20 juni 2018)