1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mycofenolaatmofetil Aurobindo 500 mg, filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg mycofenolaat mofetil.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Paarse, capsulevormige, biconvexe filmomhulde tablet met aan de ene kant “AHI” en aan de andere kant “500” gegraveerd, 18,0 mm in de lengte, 9,0 mm in de breedte en 7,0 mm dikte.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Mycofenolaatmofetil Aurobindo is, in combinatie met ciclosporine en corticosteroïden, geïndiceerd voor de profylaxe tegen acute transplantaatafstoting bij patiënten die een allogene nier-, hart- of levertransplantatie ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Mycofenolaatmofetil Aurobindo moet worden begonnen en voortgezet door ter zake gekwalificeerde transplantatiespecialisten.

Dosering

Toepassing bij niertransplantatie

Volwassenen
Met oraal toegediend Mycofenolaatmofetil Aurobindo moet binnen 72 uur na de transplantatie worden begonnen. Bij niertransplantatiepatiënten is de aanbevolen dosis 1 g tweemaal daags (dagelijkse dosis 2 g).

Pediatrische patiëntenvan 2 tot 18 jaar
De aanbevolen dosis mycofenolaat mofetil is 600 mg/m^2, tweemaal daags oraal toegediend (tot maximaal 2 g per dag). Mycofenolaatmofetil Aurobindo tabletten mogen alleen worden voorgeschreven aan patiënten met een lichaamsoppervlak groter dan 1,5 m^2 in een dosering van 1 g tweemaal daags (dagelijkse dosis 2 g). Aangezien enkele bijwerkingen bij deze leeftijdscategorie frequenter voorkomen (zie rubriek 4.8) dan bij volwassenen, kan een tijdelijke dosisvermindering of onderbreking van de behandeling nodig zijn, waarbij rekening moet worden gehouden met relevante klinische factoren, o.a. de ernst van de reactie.

Pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen jonger dan 2 jaar. Deze gegevens zijn onvoldoende voor het geven van doseringsadviezen en daarom wordt het gebruik bij deze leeftijdscategorie niet aanbevolen.

Toepassing bij harttransplantatie

Volwassenen
Met oraal toegediend Mycofenolaatmofetil Aurobindo moet binnen 5 dagen na de transplantatie worden begonnen. Bij patiënten met een harttransplantatie is de aanbevolen dosis 1,5 g tweemaal daags (dagelijkse dosis 3 g).

Pediatrische patiënten
Er zijn geen gegevens beschikbaar over pediatrische harttransplantatiepatiënten.

Toepassing bij levertransplantatie

Volwassenen
Mycofenolaat mofetil moet tijdens de eerste 4 dagen na de levertransplantatie intraveneus worden toegediend en hierna moet met oraal mycofenolaat mofetil worden begonnen zodra het kan worden verdragen. Bij levertransplantatiepatiënten is de aanbevolen dosis 1,5 g tweemaal daags (dagelijkse dosis 3 g).

Pediatrische patiënten
Er zijn geen gegevens beschikbaar over pediatrische levertransplantatiepatiënten.

Toepassing bij speciale populaties

Ouderen
De aanbevolen dosis van 1 g tweemaal daags voor nier- en 1,5 g tweemaal daags voor hart- of levertransplantatiepatiënten is ook geschikt voor ouderen.

Verminderde nierfunctie
Bij niertransplantatiepatiënten met een ernstige chronische nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratieratio < 25 ml/min^{-1}/1,73 m^{-2}), moeten, behalve onmiddellijk na transplantatie, doses hoger dan 1 g tweemaal daags worden vermeden. Bovendien dienen deze patiënten zorgvuldig te worden geobserveerd.
Bij patiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie na de operatie is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over hart- of levertransplantatiepatiënten met een ernstige chronische nierfunctiestoornis.

Ernstig verminderde leverfunctie
Bij niertransplantatiepatiënten met een ernstige parenchymale leveraandoening is geen dosisaanpassing nodig. Er zijn geen gegevens beschikbaar over harttransplantatiepatiënten met een ernstige parenchymale leveraandoening.

Behandeling tijdens afstotingsepisoden
Mycofenolzuur (MPA) is de actieve metaboliet van mycofenolaat mofetil. Afstoting van het niertransplantaat leidt niet tot veranderingen in de farmacokinetiek van MPA; een dosisverlaging of onderbreking van de behandeling met Mycofenolaatmofetil Aurobindo is niet vereist. Er is geen aanleiding voor een dosisaanpassing van Mycofenolaatmofetil Aurobindo na afstoting van een

harttransplantaat. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij afstoting van levertransplantaat.

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

Wijze van toediening

Orale toediening

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel
Omdat mycofenolaatmofetil teratogene effecten heeft laten zien bij ratten en konijnen mogen Mycofenolaatmofetil Aurobindo filmomhulde tabletten niet worden vermalen.

4.3 Contra-indicaties

- Mycofenolaatmofetil Aurobindo mag niet gegeven worden aan patiënten die overgevoelig zijn voor mycofenolaat mofetil, mycofenolzuur of voor een van de bestanddelen vermeld in rubriek 6.1.
- Mycofenolaatmofetil Aurobindo mag niet gegeven worden aan vruchtbare vrouwen die geen zeer effectieve
  anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).
- Behandeling met Mycofenolaatmofetil Aurobindo mag niet gestart worden bij vruchtbare vrouwen zonder een uitslag
  van een zwangerschapstest om onopzettelijk gebruik tijdens de zwangerschap uit te sluiten (zie rubriek 4.6).
- Mycofenolaatmofetil Aurobindo mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte
  alternatieve behandeling is om orgaanafstoting te voorkomen (zie rubriek 4.6).
- Mycofenolaatmofetil Aurobindo mag niet gegeven worden aan vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Neoplasmata
Patiënten die een immunosuppressieve behandeling ondergaan met combinaties van geneesmiddelen waaronder Mycofenolaatmofetil Aurobindo, hebben een grotere kans op het ontstaan van lymfomen en andere maligniteiten, vooral van de huid (zie rubriek 4.8). Het risico lijkt meer verband te houden met de intensiteit en de duur van de immunosuppressie dan met het gebruik van een bepaald geneesmiddel. Als algemeen advies om het risico van huidkanker zo klein mogelijk te houden, moet blootstelling aan zonlicht en ultraviolet licht worden beperkt door het gebruik van beschermende kleding en van een zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor.

Infecties
Patiënten die worden behandeld met immunosuppressiva, waaronder mycofenolaat mofetil, hebben een toegenomen kans op opportunistische infecties (met bacteriën, schimmels, virussen en protozoën), 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 Leukoencefalopathie (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 houden vaak verband met een hoge totale immunosuppressieve belasting en kunnen leiden tot ernstige of fatale aandoeningen; artsen dienen hier rekening mee te houden bij de differentiaaldiagnose van een verslechterende nierfunctie of neurologische symptomen bij patiënten die immunosuppressie ondergaan. 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 geweest van hypogammaglobulinaemia gepaard gaand met recidiverende infecties bij patiënten die mycofenolaat mofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In enkele gevallen resulteerde het omschakelen van mycofenolaat mofetil naar een alternatief immunosuppressivum in weer normale serum IgG-concentraties. Bij patiënten met mycofenolaat mofetil, die recidiverende infecties ontwikkelen, moeten de serum immunoglobulinen worden gemeten. In geval van aanhoudende, klinisch relevante hypogammaglobulinaemia dienen passende klinische acties te worden overwogen, rekening houdend met de sterke cytostatische effecten die mycofenolzuur heeft op T- en B-lymfocyten.

Er zijn meldingen geweest van bronchiëctasie bij volwassenen en kinderen die mycofenolaat mofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva. In enkele gevallen resulteerde het omschakelen van mycofenolaat mofetil naar een ander immunosuppressivum in een verbetering van de symptomen van de luchtwegen. Het risico op bronchiëctasie kan worden gekoppeld aan hypogammaglobulinaemia of naar een direct effect op de longen. Er zijn ook meldingen van geïsoleerde gevallen van interstitiële longziekte en longfibrosis, waarvan sommige met dodelijke afloop (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen om patiënten die aanhoudende longaandoeningen ontwikkelen, zoals hoesten en ademnood, worden onderzocht.

<u>Bloed en immuunsysteem</u>
Patiënten die Mycofenolaatmofetil Aurobindo gebruiken moeten worden gecontroleerd op neutropenie, die verband kan houden met Mycofenolaatmofetil Aurobindo zelf, met begeleidende medicatie, virale infecties of een combinatie van deze oorzaken. Van patiënten die Mycofenolaatmofetil Aurobindo gebruiken moet gedurende de eerste maand van de behandeling wekelijks, gedurende de tweede en derde maand tweemaal per maand en vervolgens tot het eind van het eerste jaar maandelijks een compleet bloedbeeld worden gemaakt. Als neutropenie ontstaat (absolute waarde neutrofielen $< 1,3 \times 10^3/\mu l$), kan het nodig zijn de behandeling met Mycofenolaatmofetil Aurobindo te onderbreken of te staken.

Bij patiënten die met mycofenolaat mofetil in combinatie met andere immunosuppressiva werden behandeld, zijn gevallen van Pure Red Cell Aplasia (PRCA) gemeld. Het mechanisme van door mycofenolaat mofetil geïnduceerde PRCA is onbekend. PRCA zou kunnen verdwijnen door verlaging van de dosis of het staken van de behandeling met mycofenolaat mofetil. Wijzigingen in de behandeling met mycofenolaat mofetil 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 Aurobindo behandeld worden, dienen geïnstrueerd te worden om onmiddellijk elke aanwijzing voor een infectie, onverwachte blauwe plekken, bloedingen of elke andere uiting van beenmergdepressie te melden.

Patiënten moeten erop worden gewezen dat tijdens de behandeling met Mycofenolaatmofetil Aurobindo vaccinaties minder werkzaam kunnen zijn en het gebruik van levende verzwakte vaccins moet worden vermeden (zie rubriek 4.5). Vaccinatie tegen influenza kan nuttig zijn. Voorschrijvers dienen de nationale richtlijnen voor influenzavaccinatie te raadplegen.

Gastro-intestinaal
Mycofenolaat mofetil is in verband gebracht met een toegenomen incidentie van bijwerkingen van het spijsverteringsstelsel, bv. af en toe voorkomende gevallen van ulceratie, bloeding en perforatie van het maagdarmkanaal, is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van Mycofenolaatmofetil Aurobindo aan patiënten met een ernstige actieve aandoening van het spijsverteringsstelsel.

Mycofenolaatmofetil Aurobindo is een IMPDH (inosinemonofosfaatdehydrogenase)-remmer. Daarom moet het vermeden worden bij patiënten met de zeldzame erfelijke deficiëntie van hypoxanthineguaninefosforibosyltransferase (HGPRT) zoals het Lesch-Nyhan- en het Kelley-Seegmillersyndroom.

Interacties
Voorzichtigheid is geboden bij het overgaan op combinatietherapie van leefregels en immunosuppressiva, die invloed hebben op de enterohepatische kringloop van MPA's, bijv. ciclosporine naar anderen geneesmiddelen zonder dit effect bijv. tacrolimus, sirolimus, belatacept, of vice versa, omdat dit zou kunnen leiden tot verminderde werkzaamheid van MPA. Geneesmiddelen die invloed hebben op de werkzaamheid van de enterohepatische kringloop van MPA's, (bijv. cholesteramine, antibiotica) moeten met voorzichtigheid worden gebruikt omdat ze het plasma niveau en de werkzaamheid van Mycofenolaat mofetil Aurobindo verminderen (zie ook rubriek 4.5). 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).

Aanbevolen wordt om Mycofenolaatmofetil Aurobindo niet tegelijk met azathioprine toe te dienen, omdat deze gecombineerde toediening niet is onderzocht.

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

Speciale populaties
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% tot49%) en congenitale misvormingen (geschatte incidentie 23% tot27%) zijn gemeld na blootstelling aan mycofenolaatmofetil tijdens de zwangerschap. Daarom is Mycofenolaatmofetil Aurobindo 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 Aurobindo. Artsen moeten ervoor zorgen dat vrouwen die mycofenolaat 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 tenminste één effectieve vorm van anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3) vóór, tijdens en gedurende zes weken na beëindiging van de behandeling met Mycofenolaatmofetil Aurobindo, 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 patiënten informatie over zowel het risico van teratogeniteit als de wangerschapspreventiemaatregelen overhandigen aan vruchtbare vrouwen 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 mycofenolaat. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling of gedurende 90 dagen na het stoppen met mycofenolaat.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aciclovir
Er werden hogere plasmaconcentraties van aciclovir waargenomen wanneer mycofenolaat mofetil samen met aciclovir werd toegediend dan bij toediening van alleen aciclovir. De veranderingen in de farmacokinetiek van MPAG (het fenolisch glucuronide van MPA) waren minimaal (MPAG nam toe met 8%) en worden niet als klinisch significant beschouwd. Aangezien de plasmaconcentraties van MPAG zijn verhoogd bij een nierfunctiestoornis, evenals de concentraties aciclovir, bestaat de mogelijkheid van competitie tussen mycofenolaat mofetil en aciclovir of zijn prodrugs, bv. valaciclovir, bij de tubulaire secretie en kan een verdere toename van de concentraties van beide stoffen optreden.

Antacida en protonpompremmers (PPI’s)
Een verminderde blootstelling aanMPA is waargenomen wanneer antacida, zoals magnesium- en aluminiumhydroxides en PPI’s, waaronder lansoprazol en pantoprazol, werden toegediend samen met mycofenolaat mofetil. Wanneer het percentage transplantaatafstotingen of transplantaatverliezen werd vergeleken tussen mycofenolaat mofetil patiënten die PPI’s gebruikten ten opzichte van mycofenolaat mofetil 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 mycofenolaat mofetil tegelijk wordt toegediend met magnesium- en aluminiumhydroxides dan wanneer mycofenolaat mofetil tegelijk wordt toegediend met PPI’s.

Geneesmiddelen die de enterohepatische kringloop beïnvloeden (bijv. colestyramine, ciclosporine A, antibiotica)
Voorzichtigheid dient betracht te worden bij geneesmiddelen die invloed hebben op de enterohepatische kringloop, vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van Mycofenolaatmofetil Aurobindo.

Cholestyramine
Na toediening van een enkelvoudige dosis van 1,5 g mycofenolaat mofetil aan gezonde proefpersonen die gedurende 4 dagen waren voorbehandeld met 4 g cholestyramine driemaal daags, was de AUC van MPA met 40% verlaagd (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Bij gelijktijdige toediening is voorzichtigheid geboden vanwege de mogelijk verminderde werkzaamheid van mycofenolaat mofetil.

Ciclosporine A
De farmacokinetiek van ciclosporine A (CsA) wordt niet door mycofenolaat mofetil beïnvloed. Als daarentegen de gelijktijdige behandeling met CsA wordt stopgezet valt een toename van de AUC van MPA van ongeveer 30% te verwachten. CsA heeft invloed op de enterohepatisch krinloop van MPA's, wat leidt tot een afname van MPA blootstelling van 30 – 50% bij niertransplantatie patiënten die worden behandeld met mycofenolaat mofetil en CsA in vergelijking met patiënten die sirolimus of belatacept en een soortgelijke doses mycophenolate mofetil kregen (zie ook paragraaf 4.4). Verwacht wordt dat de blootstelling MPA veranderd wanneer overgeschakeld wordt van CsA naar een andere imunosuppressiva die geen interactie heeft met de enterohepatische kringloop van MPA's.

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 Aurobindo normaal gesproken niet noodzakelijk. Nauwlettende klinische controle dient echter plaats te vinden tijdens en vlak na de antibioticumbehandeling.

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

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 Aurobindo 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 basis van de uitkomsten van een onderzoek met enkelvoudige orale doses mycofenolaat mofetil en enkelvoudige intraveneuze doses ganciclovir in de aanbevolen doseringen en van de bekende effecten van een nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van mycofenolaat mofetil (zie rubriek 4.2) en ganciclovir, wordt verwacht dat de gelijktijdige toediening van deze middelen een toename van de concentratie van MPAG en ganciclovir tot gevolg zal hebben vanwege hun competitie bij de secretie door de renale tubuli. Er wordt geen wezenlijke verandering verwacht in de farmacokinetiek van MPA en aanpassing van de dosis mycofenolaat mofetil is niet nodig. Bij patiënten met een nierfunctiestoornis die naast mycofenolaat mofetil ook ganciclovir krijgen of prodrugs hiervan, bv. Valganciclovir, moeten de doseringsadviezen voor ganciclovir worden opgevolgd en dienen de patiënten nauwlettend te worden geobserveerd.

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

Rifampicine
Bij patiënten die niet ook ciclosporine kregen leidde de gelijktijdige toediening van mycofenolaat mofetil en rifampicine tot een afname van de blootstelling aan MPA (AUC 0-12 u.) van 18%-70%. Aanbevolen wordt om de mate van blootstelling aan MPA te controleren en de dosering van mycofenolaat mofetil dienovereenkomstig aan te passen wanneer rifampicine gelijktijdig wordt toegediend.

Sevelameer
Er werd een daling van de C_{max} en de AUC $_{0-12\,h}$. van MPA met resp. 30% en 25% waargenomen wanneer mycofenolaat mofetil gelijktijdig werd toegediend met sevelameer, zonder klinische gevolgen (d.w.z. transplantaatafstoting). Aanbevolen wordt echter om mycofenolaat mofetil ten minste één uur voor of drie uur na het innemen van sevelameer toe te dienen om de invloed op de absorptie van MPA zo klein mogelijk te houden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over mycofenolaat mofetil in combinatie met andere fosfaatbinders dan sevelameer.

Tacrolimus

Bij levertransplantatiepatiënten die waren gestart met mycofenolaat mofetil en tacrolimus werden de AUC en C_{max} van MPA, de actieve metaboliet van mycofenolaat mofetil, niet significant beïnvloed door gelijktijdige toediening van tacrolimus. De AUC van tacrolimus nam echter met ongeveer 20% toe wanneer meervoudige doses mycofenolaat mofetil (1,5 g tweemaal daags) werden toegediend aan levertransplantatie patiënten die tacrolimus gebruikten. Bij niertransplantatiepatiënten bleek de concentratie van tacrolimus echter niet te worden veranderd door mycofenolaat mofetil (zie ook rubriek 4.4).

Levende vaccins
Levende vaccins mogen niet worden toegediend aan patiënten met een verminderde immuunrespons. De antilichaamrespons op andere vaccins kan verminderd zijn (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 vermeden worden tijdens gebruik van mycofenolaat. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden ten minste één effectieve vorm van anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3) vóór, tijdens en gedurende 6 weken na beëindiging van de behandeling met Mycofenolaatmofetil Aurobindo, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is. Gelijktijdig gebruik van twee verschillende vormen van anticonceptie heeft de voorkeur.

Zwangerschap

Mycofenolaatmofetil Aurobindo 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.

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 met Mycofenolaatmofetil Aurobindo moeten vrouwen die zwanger kunnen worden twee negatieve uitslagen hebben van serum- of urinezwangerschapstesten met een gevoeligheid van ten minste 25 mIE/ml om onopzettelijke blootstelling van de embryo aan mycofenolaat uit te sluiten. Aanbevolen wordt omde 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 op de markt brengen zijn congenitale misvormingen, inclusief meerdere misvormingen, waargenomen bij kinderen van patiënten die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn aan Mycofenolaatmofetil Aurobindo in combinatie met andere immunosuppressiva. De volgende misvormingen zijn het meest gemeld:
• Afwijkingen van het oor (bijv. afwijkend gevormd of niet aanwezig uitwendig), 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 zoalsatrium- 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).

<u>Borstvoeding</u>
Van mycofenolaat mofetil is aangetoond dat het in de melk van zogende ratten wordt uitgescheiden. Het is niet bekend of de stof bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen van mycofenolaat mofetil bij de zuigeling is Mycofenolaatmofetil Aurobindo gecontra-indiceerd bij moeders die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

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

Dit middel heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Dit middel 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 dit medicijn in combinatie met ciclosporine en corticosteroïden. Er zijn ook aanwijzingen voor een verhoogde frequentie van bepaalde soorten infecties (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
De bijwerkingen van de klinische onderzoeken en sinds het in de handel brengen worden per MedDRA-systeem/orgaanklasse met corresponderende frequenties vermeld in tabel 1. De corresponderende frequentiecategorieën voor elke bijwerking zijn gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak (≥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). Gezien de grote verschillen in de frequenties van bepaalde bijwerkingen tussen de verschillende transplantatie-indicaties worden de frequenties voor nier-, leveren harttransplantatiepatiënten apart weergegeven.

Tabel 1 Bijwerkingen

Bijwerkingen	**Niertransplantatie (n=991)**	**Levertransplantatie (n=277)**	**Harttransplantatie (n=289**
MedDRA-systeem/orggaanklasse	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
Neoplsmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerde (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	Zeer 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
Immuunsysteemaandoeningen			
Overgevoeligheid	Soms	Vaak	Vaak
Hypogammaglobulinemie	Soms	Zeer zelden	Zeer zelden
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
Hypokaiëmie	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
Gewichtafname	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
Hart aandoeningen			
Tachycardie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Bloedvataandoeningen			
Hypertensie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypotensie	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Lymfokele	Soms	Soms	Soms
Veneuze trombose	Vaak	Vaak	Vaak
Vasodilatatie	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen			
Brocnhiëctasie	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
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
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 toedienindsplaatsstoornissen			
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 dit middel, 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 leukoencefalopathie (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 mycofenolaat mofetil en kunnen leiden tot of bijdragen aan het ontstaan van infecties en bloedingen (zie rubriek 4.4). Agranulocytose en neutropenie ziin 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 mycofenolaat mofetil werden behandeld (zie rubriek 4.4).
Op zichzelf staande gevallen van morfologisch afwijkende neutrofielen, waaronder verworven Pelger-Huët anomalie, zijn waargenomen bij patiënten die met mycofenolaat mofetil werden behandeld. Deze veranderingen werden niet geassocieerd met een verstoorde neutrofielenfunctie. Deze veranderingen suggereren mogelijk een "left shift" in de rijpheid van neutrofielen bij hematologische onderzoeken, die abusievelijk geïnterpreteerd kan worden als een teken van infectie bij immuungecompromitteerde patiënten, zoals patiënten die mycofenolaat mofetil krijgen.

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

Overgevoeligheid
Er zijn overgevoeligheidsreacties gemeld, waaronder angioneurotisch oedeem en anafylactische reacties.

Zwangerschap, perinatale periode en puerperium
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 op de markt brengen zijn congenitale misvormingen waargenomen bij kinderen van patiënten die blootgesteld werden aan Mycofenolaatmofetil Aurobindo in combinatie met andere immunosuppressiva; zie rubriek 4.6.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Er zijn geïsoleerde meldingen van interstitiële longziekte en pulmonaire fibrose bij patiënten die met mycofenolaat mofetil werden behandeld in combinatie met andere immunosuppressiva, in sommige gevallen met fatale afloop.
Er zijn eveneens meldingen van bronchiëctasie bij kinderen en volwassenen.

Immuunsysteemaandoeningen
Hypogammaglobulinaemia is gemeld bij patiënten die mycofenolaat mofetil kregen in combinatie met andere immunosuppressiva.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Oedeem, waaronder perifeer, gezichts- en scrotumoedeem, werden zeer vaak gemeld gedurende de 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
In een klinische studie, waaraan 92 pediatrische patiënten van 2 tot 18 jaar deelnamen en aan wie 600 mg/m² mycofenolaatmofetil tweemaal daags oraal werd toegediend, kwamen de aard en de frequentie van de bijwerkingen in het algemeen overeen met die welke werden waargenomen bij volwassen patiënten aan wie 1 g mycofenolaatmofetil tweemaal daags werd toegediend. In vergelijking met volwassenen kwamen de volgende behandelingsgerelateerde bijwerkingen echter vaker voor in de pediatrische populatie, in het bijzonder bij kinderen onder de 6 jaar: diarree, sepsis, leukopenie, anemie en infectie.

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

<u>Melding van vermoedelijke bijwerkingen</u>
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Er is melding gemaakt van overdosering met mycofenolaat mofetil in klinisch onderzoek en tijdens post-marketing gebruik. In veel van deze gevallen zijn er geen bijwerkingen gemeld. In de gevallen van overdosering waarin bijwerkingen werden gemeld, blijven deze bijwerkingen binnen het bekende veiligheidsprofiel van het geneesmiddel.

Naar verwachting zou een overdosis mycofenolaat mofetil kunnen leiden tot een overmatige suppressie van het immuunsysteem en een verhoogde gevoeligheid voor infecties en beenmergsuppressie (zie rubriek 4.4). Als er neutropenie ontstaat moet de behandeling met Mycofenolaatmofetil Aurobindo worden onderbroken of de dosis worden verlaagd (zie rubriek 4.4).

Hemodialyse verwijdert naar verwachting geen klinisch significante hoeveelheden MPA of MPAG. Galzuurbindende harsen zoals cholestyramine kunnen MPA verwijderen door de enterohepatische recirculatie van deze stof te verminderen (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressieve middelen
ATC-code L04AA06

Werkingsmechanisme
Mycofenolaat mofetil is de 2-morfolino-ethylester van MPA. MPA is een selectieve, niet-competitieve en reversibele remmer van (IMPDH) en remt daardoor de *de novo* synthese van guanosinenucleotiden zonder incorporatie in het DNA.
Aangezien T- en B-lymfocyten voor hun proliferatie kritisch afhankelijk zijn van de *de novo* synthese van purines, terwijl andere celtypen gebruik kunnen maken van vervangende processen, heeft MPA krachtiger cytostatische effecten 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 ondergaat mycofenolaat mofetil een snelle en uitgebreide absorptie en een volledig presystemisch metabolisme tot de actieve metaboliet, MPA. Zoals blijkt uit de suppressie van acute afstoting na een niertransplantatie is de immunosuppressieve werking van mycofenolaat mofetil gecorreleerd aan de concentratie MPA. De gemiddelde biologische beschikbaarheid van oraal toegediend mycofenolaat mofetil, gebaseerd op de AUC van MPA, is 94% in vergelijking met intraveneus toegediend mycofenolaat mofetil. Voedsel had geen effect op de mate van absorptie (AUC van MPA) van mycofenolaat mofetil wanneer dit aan niertransplantatiepatiënten werd toegediend in doses van 1,5 g tweemaal daags. De C_{max} van MPA was echter 40% lager in aanwezigheid van voedsel.
In plasma is mycofenolaat mofetil na orale toediening niet systemisch meetbaar.

Distributie
Als gevolg van de enterohepatische recirculatie worden secundaire stijgingen van MPA in plasma doorgaans ongeveer 6 – 12 uur na inname waargenomen. De gelijktijdige toediening van

cholestyramine (4 g driemaal daags) gaat gepaard met een vermindering van de AUC van MPA met ongeveer 40%, wat een aanwijzing is voor een aanzienlijke mate van enterohepatische recirculatie. 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 Cmax ongeveer 40% lager in vergelijking met de late post-transplantatieperiode (3 - 6 maanden na transplantatie).

Biotransformatie
MPA wordt voornamelijk gemetaboliseerd door glucuronyltransferase (isovorm UGT1A9) naar de inactieve vorm fenolglucuronide van MPA (MPAG). In vivo wordt MPAG weer omgezet naar MPA via de enterohepatische kringloop. Een kleine hoeveelheid acylglucuronide (AcMPAG) wordt ook gevormd. AcMPAG is farmacologisch actief en zorgt vermoedelijk voor enkele van de bijwerkingen van MMF's (diarree, leukopenie).

Eliminatie
Een te verwaarlozen hoeveelheid wordt uitgescheiden als MPA (< 1% van de dosis) in de urine. Oraal toegediend radioactief gelabeld mycofenolaat mofetil wordt volledig teruggevonden, met 93% van de toegediende dosis in de urine en 6% in de feces. Het merendeel (ongeveer 87%) van de toegediende dosis wordt in de urine uitgescheiden als MPAG.

In klinische concentraties worden MPA en MPAG niet verwijderd door hemodialyse.Van MPAG worden echter bij hoge plasmaconcentraties (> 100µg/ml) kleine hoeveelheden verwijderd. Bij het belemmeren van de enterohepatische kringloop van het geneesmiddel, met galzuurbindende harsen zoals colestyramine, worden MPA AUC verminderd(zie paragraaf 4.9).

De beschikbaarheid van MPA's is afhankelijk van verschillende transporteurs.Organische anion-transporterende polypeptiden (OATPs) en multidrug-resistentie geassocieerd eiwit 2 (MRP2) zijn betrokken bij de beschikbaarheid van MPA's; OATP isovormen, MRP2 en borstkanker resistentie-eiwit (BCRP) zijn verbonden aan de transporters glucuronides' galexcretie. Multidrug resistentie eiwit 1 (MDR1) kan ook MPA transporteren, maar de bijdrage lijkt te beperken tot het absorptieproces. In de nier MPA en metabolieten communiceren met renale organische anion transporters.

De enterohepatische kringloop maakt het moeilijk de dispositie parameters 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 wordt gezien wanneer Mycofenolaatmofetil Aurobindo samen met cyclosporine 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
In een onderzoek met enkelvoudige doses (6 proefpersonen per groep) was de gemiddelden AUC van MPA bij proefpersonen met een chronische nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratieratio < 25

ml•min^{-1}•1,73 m^{-2}) 28 – 75 % hoger dan die bij gezonde proefpersonen of personen met een geringere mate van nierinsufficiëntie. De gemiddelde AUC van MPAG na een enkelvoudige dosis was echter 3 – 6 maal hoger bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis dan bij proefpersonen met een lichte nierfunctiestoornis of bij gezonde proefpersonen, wat consistent is met de bekende renale eliminatie van MPAG. Meervoudige dosering van mycofenolaat mofetil bij patiënten met een ernstige chronische nierfunctiestoornis is niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar over hart- of levertransplantatiepatiënten met een ernstige chronische nierfunctiestoornis.

Vertraagde niertransplantaatfunctie
Bij patiënten met een postoperatief vertraagde niertransplantaatfunctie was de gemiddelde AUC van MPA (0-12 u.) vergelijkbaar met die bij posttransplantatiepatiënten zonder vertraagde niertransplantaatfunctie. De gemiddelde AUC van MPAG in plasma (0-12 u.) was 2 - 3 maal hoger dan die bij posttransplantatiepatiënten zonder vertraagde niertransplantaatfunctie. Er kan een tijdelijke toename optreden van de vrije fractie en de concentratie van MPA in plasma bij patiënten met een vertraagde niertransplantaatfunctie. Aanpassing van de dosis mycofenolaat mofetil lijkt niet nodig te zijn.

Verminderde leverfunctie
Bij proefpersonen met alcoholische cirrose waren de glucuronidatieprocessen van MPA in de lever relatief onaangetast door de parenchymale leverziekte. Effecten van leverziekten op dit proces zijn waarschijnlijk afhankelijk van de specifieke aandoening. Leverziekten met voornamelijk biliaire schade, zoals primaire biliaire cirrose, zou een ander effect kunnen vertonen.

Pediatrische patiënten
Van 49 pediatrische niertransplantatiepatiënten bij wie 600 mg/m^2 mycofenolaat mofetil tweemaal daags oraal werd toegediend, werden de farmacokinetische parameters geëvalueerd. Met deze dosis werden voor MPA soortgelijke AUC-waarden bereikt als bij volwassen niertransplantatiepatiënten die in de vroege en late posttransplantatieperiode mycofenolaat mofetil kregen in een dosering van 1 g tweemaal daags. De AUC-waarden van MPA in de vroege en de late posttransplantatieperiode kwamen in alle leeftijdsgroepen overeen.

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
Een onderzoek naar de gecombineerde toediening van mycofenolaat mofetil (1 g tweemaal daags) en de orale anticonceptiva ethinyloestradiol (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), dat werd verricht bij 18 vrouwen (bij wie geen transplantatie was uitgevoerd en die geen andere immunosuppressiva gebruikten) gedurende 3 opeenvolgende menstruele cycli, toonde geen klinisch relevante invloed aan van mycofenolaat mofetil op de ovulatieonderdrukkende werking van de orale anticonceptiva. 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 mycofenolaat mofetil (zie ook rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek
In experimentele modellen was mycofenolaat mofetil niet oncogeen. De hoogste dosis die werd getest in carcinogeniciteitsonderzoek met dieren leidde tot een systemische blootstelling (AUC of C_{max}) die ongeveer 2 – 3 maal zo hoog was als werd waargenomen bij niertransplantatiepatiënten met de

aanbevolen klinische dosis van 2 g/dag en die 1,3 – 2 maal zo hoog was als werd waargenomen bij harttransplantatiepatiënten met de aanbevolen klinische dosis van 3 g/dag.

Twee onderzoeken naar de genotoxiciteit (*in vitro* lymfoomtest bij de muis en *in vivo* micronucleustest van beenmerg van de muis) toonden aan dat mycofenolaat mofetil chromosomale afwijkingen kan veroorzaken. Deze effecten kunnen verband houden met de farmacodynamische werking, d.w.z. inhibitie van de nucleotidesynthese in gevoelige cellen. Andere *in vitro* tests voor de detectie van genmutaties toonden geen genotoxische werking aan.

In teratologisch onderzoek met ratten en konijnen kwamen foetale resorptie en malformaties bij ratten voor bij 6 $mg/kg^{-1}/dag^{-1}$ (o.a. anoftalmie, agnathie en hydrocefalie) en bij konijnen bij 90 $mg/kg^{-1}/dag^{-1}$ (o.a. cardiovasculaire en renale afwijkingen, zoals ectopia cordis en ectopia renalis en hernia diaphragmatica en umbilicalis), zonder toxiciteit bij het moederdier.
De systemische blootstelling bij deze dosering is ongeveer gelijk aan of minder dan 0,5 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosering van 2 g/dag bij niertransplantatiepatiënten en ongeveer 0,3 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosering van 3 g/dag bij harttransplantatiepatiënten.(zie rubriek 4.6).

De hematopoëtische en lymfoïde systemen waren de belangrijkste organen die in toxicologische onderzoeken met mycofenolaat mofetil bij de rat, muis, hond en aap werden aangetast. Deze effecten kwamen voor op systemische blootstellingsniveaus die gelijk zijn aan of lager liggen dan de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosering van 2 g/dag voor niertransplantatiepatiënten. Gastro-intestinale effecten werden waargenomen bij de hond bij een systemisch blootstellingsniveau dat gelijk aan of lager was dan de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosering.
Gastro-intestinale en renale effecten die consistent zijn met dehydratie werden ook waargenomen bij de aap, bij de hoogste dosering (systemisch blootstellingsniveau gelijk aan of groter dan de klinische blootstelling). Het niet-klinisch toxiciteitsprofiel van mycofenolaat mofetil lijkt overeen te komen met de bijwerkingen die in klinisch onderzoek bij de mens werden waargenomen en die nu veiligheidsgegevens opleveren die relevanter zijn voor de patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.8).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Microkristallijne cellulose (E460)
povidon
hydroxypropylcellulose
croscarmellosenatrium
talk
magnesiumstearaat

Tabletomhulling:
hypromellose (E464)
titaniumdioxide (E171)
macrogol
ijzeroxide rood (E172)
indigo karmijn aluminium pigment (E132)
ijzeroxide zwart (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid
3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren
Bewaren beneden 25°C. De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking
Witte opake PVC/PVdC – Aluminium blisterverpakking
50 tabletten
100 tabletten
150 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen
Alle ongebruikte geneesmiddelen of afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

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

RVG 101400

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 december 2008
Datum van hernieuwing van de vergunning: 18 december 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 5.1, 5.2, 5.3: 28 april 2022